

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年5月8日 (08.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/037862 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 209/18,
209/42, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14,
405/04, 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04,
A61K 31/404, 31/437, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11232

(22) 国際出願日: 2002年10月29日 (29.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-332942
2001年10月30日 (30.10.2001) JP
特願2002-127771 2002年4月30日 (30.04.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新
薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒601-8550 京都府 京都市 南区吉祥院西ノ庄門口町
1 4 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者: および

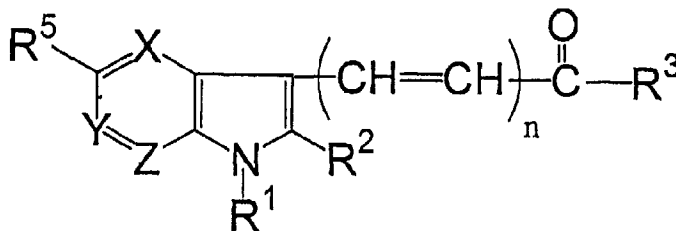
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 丸山 恭史

(MARUYAMA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城
県 つくば市 二の宮 4 丁目 1 3 番 1 号 Ibaraki (JP).
平林 加寿子 (HIRABAYASHI, Kazuko) [JP/JP]; 〒
616-8105 京都府 京都市 右京区太秦森ヶ前町 1 1-1
グリーンパレス蚕の社 3 0 7 Kyoto (JP). 堀 勝俊
(HORI, Katsutoshi) [JP/JP]; 〒300-0068 茨城県 土浦市
西並木 3 7 7 6 番 2 号 Ibaraki (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

/続葉有/

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES AND DRUGS

(54) 発明の名称: アミド誘導体及び医薬



[1]

(57) Abstract: Amide derivatives
represented by the general formula [1]
or pharmaceutically acceptable salts
thereof, and pharmaceutical compositions
containing the same as the active
ingredient: [1] [wherein n is 0 or 1; X is
CR⁴ or N; Y is CR⁶ or N; Z is CR⁷ or N; R¹
and R² are each independently hydrogen,
optionally substituted alkyl, acyl, optionally
substituted aryl, an optionally substituted
aromatic heterocyclic group, or the like;
R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ are each independently
hydrogen, halogeno, hydroxyl, amino,
alkyl, haloalkyl, alkoxy, monoalkylamino,
dialkylamino, arylalkyl, cyano, nitro, or
the like; and R³ is optionally substituted
alkylamino, optionally substituted
arylamino, optionally substituted cyclic
amino, or the like]. The above compounds
are useful as TGF- β antagonist.

/続葉有/

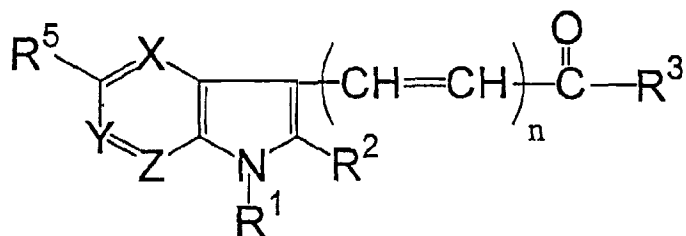


添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、次の式〔1〕



〔1〕

(n は 0 又は 1 を表す。X は CR^4 又は N を表し、Y は CR^6 又は N を表し、Z は CR^7 又は N を表す。R¹、R² は、同一又は異なって、水素、置換されていてもよいアルキル、アシル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい芳香族複素環基などを表す。R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ、又はニトロなどを表す。R³ は、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノ、又は置換されていてもよい環状アミノなど表す。) で表されるアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明化合物は、TGF- β 拮抗剤として有用である。

明 細 書

アミド誘導体及び医薬

技 術 分 野

本発明は、アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする TGF- β (transforming growth factor- β) 拮抗剤に関する。また、本発明は、新規なアミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩に関する。TGF- β 拮抗剤は、TGF- β が関与する線維性の増殖性病変、瘢痕化病変、硬化性病変を主徴とする疾患又は癌の予防又は治療に有用である。

技 術 背 景

TGF- β は細胞の増殖分化、組織傷害後の修復や再生を調節する重要なサイトカインである。TGF- β は、傷害組織の修復に際して、白血球の局所への浸潤や血管新生を促し、さらに細胞外マトリックス (ラミニンB1、フィブロネクチン、コラーゲン、テネイシン、及びプロテオグリカン等) の産生と沈着を亢進させる。

このTGF- β による細胞外マトリックスの産生と沈着は次の三つのメカニズムからなっている。第一に、TGF- β は、細胞外マトリックス蛋白の遺伝子発現を促進させ、細胞外マトリックス蛋白の合成、分泌を増加させる。第二に、TGF- β は合成された細胞外マトリックスを分解する蛋白分解酵素の合成を阻害し、同時に蛋白分解酵素阻害物質の合成を増加させる。第三に、TGF- β は細胞外マトリックスに対するレセプターであるインテグリンを増加させ、細胞周囲のマトリックスの沈着を促進させる。

このように、TGF- β は、線維組織の主たる構成細胞である線維芽細胞を始めとする各種細胞の増殖分化を調節し、かつ創傷の治癒に不可欠な細胞外マトリックスの産生沈着を調節するという、生体にとって極めて重要な役割を有している。しかし、何らかの原因により、ひとたび過剰なTGF- β の産生あるいは活性の亢進が生じ、かつ持続すると、組織的、臓器的あるいは全身的な線維性の増殖性病変、瘢

痕化病変、又は硬化性病変を主徴とする疾患を引き起こす。また、癌細胞が生体内で増殖する時には、癌細胞に対する増殖因子として働いたり、新生血管形成を促進して癌の成長を助長する作用も報告されている。(Human Cell, 13, 97-101, 2000、Adv. Immunol., 75, 115-157, 2000)

5 従って、TGF- β 拮抗剤は、TGF- β が関与する上記の疾患の治療薬となり得る(Border, W.A. et al., J.Clin.Invest., (90), 1-7, 1992)。

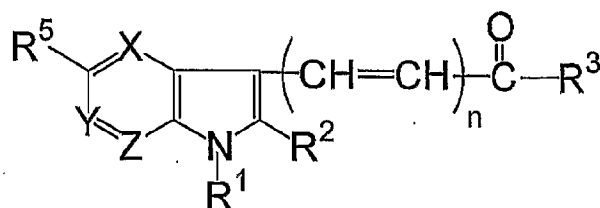
なお、国際公開W000/44743号にインドール-3-カルボキサミド誘導体がTGF- β 拮抗作用を有する旨が記載されており、また、国際
10 公開W001/43746号インドール-3-カルボキサミド誘導体が腎炎治療作用を有する旨が記載されている。

発明の開示

本発明の目的は、従来のアミド誘導体よりも経口投与時に吸収性が高く、TGF- β 拮抗作用が強い、新規なアミド誘導体を提供することにある。
15

本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、本発明にかかるアミド誘導体が上記目的を達成することを有することを見出して本発明を完成した。

したがって、本発明は、一つには、次の式〔1〕で表される化合物
20 であって、次の(A)、(B)、若しくは(C)の場合のいずれかであるアミド誘導体である。



〔1〕

(A)

n は、0 を表す。

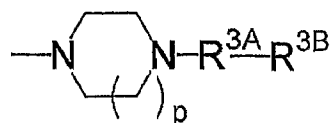
X は、CR⁴又はNを表し、Y は、CR⁶又はNを表し、Z は、

C R⁷ 又は N を表す。

R¹、R²は、同一又は異なって、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す（かかるアリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、
 5 R^{8 1}、R^{8 2} 又は R^{8 3} で置換されていてもよい。R^{8 1}、R^{8 2}、R^{8 3} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ又はニトロを表す。又は、R^{8 1}、
 10 R^{8 2}、R^{8 3} は、隣接する 2 個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。）。

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロ
 15 を表す。又は、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は、隣接する 2 個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R³ は、次の式〔2〕で表される基を表す。

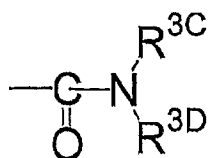


〔2〕

p は、1 又は 2 を表す。

R^{3 A} は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン又はピリミジンの 2 価の
 20 基を表す。

R^{3 B} は、テトラゾリル〔かかるテトラゾリルは、アルキル（かかるアルキルは、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ又はシクロアルキルで置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。〕又は次の式〔3〕で表される基を表す。



[3]

R^{3C}、R^{3D}は、同一又は異なって、次の(1)～(4)の基のいずれかを表す。

(1) 水素、

(2) シクロアルキル（かかるシクロアルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル又はアリールで置換されていてもよい。）

(3) アルキル [かかるアルキルは、1～5個の同一又は異なる、(i) 飽和のヘテロ環基（かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。）

(i i) 芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。）

(i i i) ヒドロキシ、(i v) アルコキシ、(v) アリール（かかるアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。）

(v i) アリールオキシ（かかるアリールオキシのアリール部分は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。）

(v i i) アルキルアミノ、(v i i i) ジアルキルアミノ、(i x) カルボキシ、(x) アルコキシカルボニル、又は、(x i) ハロゲン、で置換されていてもよい。]

(4) 芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアリールで置換されていてもよい。）

又は、R^{3C}、R^{3D}は、隣接するNと一緒にあって、環状アミノ（かかる環状アミノは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシ、アリール又はアリールアルキル

で置換されていてもよい。)を表す。

但し、 R^{8C} が水素であって、 R^{8D} が水素又は無置換アルキルの場合を除く。

(B)

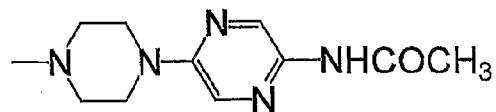
5 n は、0を表す。

X は、 CR^4 又は N を表し、 Y は、 CR^6 又は N を表し、 Z は、 CR^7 又は N を表す。

10 R^1 、 R^2 は、同一又は異なって、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す(かかるアリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。))。

20 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R^8 は、次の式〔4〕で表される基を表す。



〔4〕

(C)

25 n は1を表す。

X は、 CR^4 又は N を表し、 Y は、 CR^6 又は N を表し、 Z は、

C R⁷又はNを表す。

R¹、R²は、同一又は異なって、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す（かかるアリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、
5 R^{8 1}、R^{8 2}又はR^{8 3}で置換されていてもよい。R^{8 1}、R^{8 2}、R^{8 3}は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、アルコキシカルボニル、カルボキシ又はニトロを表す。又は、R^{8 1}、
10 R^{8 2}、R^{8 3}は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。）。)

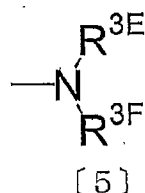
R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロ
15 を表す。又は、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R³は、次の(1)又は(2)の基を表す。

(1) 環状アミノ [かかる環状アミノは、同一又は異なる炭素原子上において、R^{9 1}、R^{9 2}又はR^{9 3}で置換されていてもよく、また、ベンゼン環が縮合していてもよい。R^{9 1}、R^{9 2}、R^{9 3}は、同一又は異
20 なって、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アシル、2-ヒドロキシベンズイミダゾール、アリール（かかるアリールは、アルキル又はアルコキシで置換されて
25 いてもよい。）若しくは芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、アルキル、ヒドロキシ、オキソ又はアルコキシで置換されていてもよい。）を表すか、又は、同一炭素上の2個の基が一緒になって、
-CONHCH₂N(Ph)-を表す(Phは、フェニルを表す。)。環状アミノに縮合しているベンゼン環は、R^{9 4}又はR^{9 5}で置換されて

いてもよい。 R^{94} 、 R^{95} は、同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、モノアルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル又はニトロを表す。又は、 R^{94} 、 R^{95} は、隣接する2個の基が一緒になってメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。]

(2) 次の式〔5〕で表される基。



10 R^{3E} 、 R^{3F} は、同一又は異なって、次の(i)～(v)の基のいずれかを表す。

(i) 水素、

(i i) アルキル {かかるアルキルは、1～3個の同一又は異なる、

(a) ヒドロキシ、(b) アリール (かかるアリールは、1～3個の
15 同一又は異なる、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。)、(c) カルボキシ、(d) 飽和のヘテロ環基 [かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル又はアリールアルキル (かかるアリールアルキルのアリール部分は、アルキル、アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよい。)
20 で置換されていてもよい。]、又は、(e) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。}

(i i i) アリール (かかるアリールは、アルキル、ハロアルキル、
25 ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又

はニトロで置換されていてもよい。）、

(iv) シクロアルキル（かかるシクロアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はヒドロキシで置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい。）、

- 5 (v) 飽和のヘテロ環基（かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。）。

また一つには、本発明は、上記の式〔1〕で表される化合物であって、前記の（A）、（B）、若しくは（C）の場合のいずれかである
10 アミド誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする TGF- β 拮抗剤である。

上記の式〔1〕で表される化合物が TGF- β 拮抗作用を有することは、知られていない。

また、上記の式〔1〕で表される化合物であって、（A）又は（C）
15 の場合であるアミド誘導体は、いずれの文献にも開示されていない新規化合物である。

式〔1〕で表される化合物であって、（B）の場合であるアミド誘導体は、前記の国際公開 W000/44743号、及び国際公開 W001/43746号には具体的に開示されていない。

20 本発明にかかる化合物〔1〕の中で特に好ましい化合物としては、例えば、次の（1）～（36）のアミド誘導体が挙げられる。

（1）5-〔4-〔（1，5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル）カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-N-〔2-（4-メチル-1，3-チアゾール-5-イル）エチル〕ピラジン-2-カルボキサミド、
25

（2）2-〔（2E）-3-（1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-3-イル）プロパ-2-エノイル〕-6，7-ジメトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン、

（3）（2E）-N-メチル-N-（1-メチル-ピペリジン-4-

イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド、

(4) 2 - [(2 E) - 3 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] -

6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

(5) { 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル } 酢酸、

(6) N - ベンジル - N - [(5 - { 4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ酢酸エチルエステル、

(7) 2 - { N - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] アミノ } - 1 - シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、

(8) 2 - { N - [(5 - { 4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル、

(9) 2 - [(2 E) - 3 - (5 - メチル - 6 - フェニル - 5 H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 7 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

(10) 2 - { N - [(5 - { 4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、

(11) 2 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

(12) 2-[(2E)-3-[1-メチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

5 (13) N-メチル-N-[(5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)カルボニル]-(S)-フェニルアラニン、

10 (14) {6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}酢酸メチルエステル、

15 (15) {6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}酢酸、

20 (16) 2-[(2E)-3-[1-メチル-2-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

(17) 2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

25 (18) N-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]アミノ酢酸、

(19) 6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

(20) 2-[(2E) - 3 - (1-メトキシメチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

5 (21) 2- { (2E) - 3 - [1-メチル-2- (4-フルオロフェニル) - 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] プロパー-2-エノイル } - 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

10 (22) 4-アセチル-1- { (2E) - 3 - [1, 5-ジメチル-2- (4-カルボメトキシフェニル) - 1H-インドール-3-イル] プロパー-2-エノイル } - 4-フェニルピペリジン、

15 (23) 2- { (2E) - 3 - [1, 5-ジメチル-2- (4-カルボメトキシフェニル) - 1H-インドール-3-イル] プロパー-2-エノイル } - 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(24) (2E) - N-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3 - [1, 5-ジメチル-2- (4-カルボメトキシフェニル) - 1H-インドール-3-イル] アクリルアミド、

20 (25) 5- { 4- [(5-プロモ-1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } - N- [2- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド、

25 (26) 5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } - N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド、

(27) 4- { 3- [3- (4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル) - 3-オキソ-1-プロペニル] - 1, 5-ジメチル-1H-インドール-2-イル } 安息香酸、

(28) 5- { 4- [(5-フルオロ-1-メチル-2-フェニル-1

H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド、

(29) 5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド、

(30) 2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル}-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

(31) 5-{4-[(5-クロロ-1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩

(32) N-{[5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル]カルボニル}-(S)-フェニルアラニン

(33) N-メチル-N-{[5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル]カルボニル}-(S)-フェニルアラニンメチルエステル

(34) 4-{3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-オキソプロペニル]-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}安息香酸塩酸塩

(35) [6,7-ジメトキシ-2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロ

イソキノリン-1-イル]酢酸メチルエステル塩酸塩

(36) [6, 7-ジメトキシ-2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]酢酸

以下に本発明を詳述する。

本発明において、「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~10のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチルが挙げられる。好ましくは、直鎖状の炭素数1~7のものが好ましく、より好ましくは、直鎖状の炭素数1~3のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピルが挙げられる。

「ハロアルキル」、「アリールアルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「ハロアルコキシ」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルキルスルホニウムアミノ」、「モノアルキルカルバモイル」、「ジアルキルカルバモイル」、「モノアルキルアミノスルホニル」、「ジアルキルアミノスルホニル」、及び「カルボキシアルキル」のアルキル部分としては、前記のアルキルが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、炭素数3~7のもの、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。

「アリール」としては、炭素数6~10のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。

「アリールアルキル」のアリール部分としては、前記のアリールが挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個から4個までのヘテロ原子を有する5~6員の芳香環基、又はそ

れらのベンゼン縮合環が挙げられる。芳香族複素環基の環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-インドリル、2-フラニル、3-フラニル、3-ベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、2-オキサゾリル、4-イソオキサゾイル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピラゾイル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ピラジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」のハロゲン部分としては、前記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。「ハロアルコキシ」としては、例えば、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

「アシル」としては、炭素数1~11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

「環状アミノ」としては、環構成原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個~2個含んでもよい、4~8員環基が挙げられる。環状アミノの環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジニル、3-メチルピペラジニン-1-イル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、イミダゾール-1-イル、チアゾリジン-3-イルが挙げら

れる。

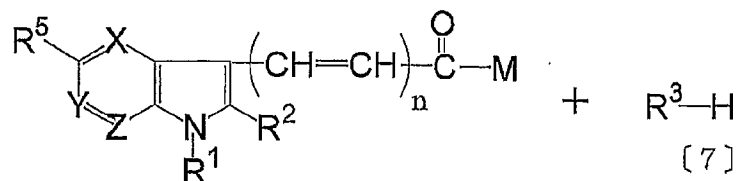
「飽和のヘテロ環基」としては、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個から4個までのヘテロ原子を有する5～6員の飽和環基、又はそれらのベンゼン縮合環が挙げられる。例えば、1-ピロリジニル、
5 2-ピロリジニル、1-モルホニル、1-ピペリジニル、2-テトラヒドロフラニルが挙げられる。

上記式〔1〕で表される本発明に係る化合物は、例えば、以下の製法、国際公開W000/44743号若しくは国際公開W001/43746号に記載された製法により製造することができる。

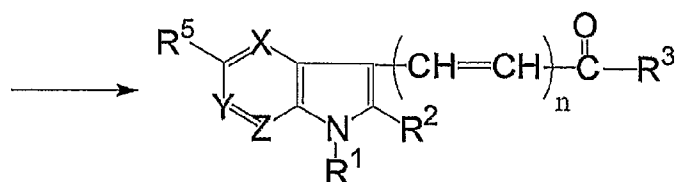
10 下記の製法において、原料が反応させたくない置換基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ）を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により、保護基（例えばメトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシトリチル、アセチル、tert-ブトキシカル
15 ボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタロイル、テトラヒドロピラニル、tert-ブチルジメチルシリル）で保護した後に反応に用いるのが一般的である。反応後に、接触還元、アルカリ処理、酸処理などの公知の方法により保護基を脱離することができる。

製法 1

20 インドール誘導体〔6〕とアミン〔7〕を反応させることによりアミド誘導体〔1〕を製造することができる。



[6]



[1]

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 、 n は、前記と同義である。Mは、ヒドロキシ又はハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素など）、アルコキシ（メトキシなど）、アリールオキシ（p-ニトロフェノキシなど）、アルキルスルホキシ（メタンスルホキシなど）、アリールスルホキシ（トルエンスルホキシなど）、イミダゾリル、アルキルカルボキシ若しくはアリールカルボキシなどの脱離基を表す。〕

具体的には、アミド誘導体〔１〕は、インドール誘導体〔６〕（Ｍがヒドロキシ以外の前記の脱離基である場合）、例えば、酸ハライド、アルキルエステル、活性エステル、イミダゾリド又は混合酸無水物とアミン〔７〕を適宜反応させる方法、又はインドール誘導体〔６〕（Ｍがヒドロキシである場合）とアミン〔７〕を縮合剤（１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（以下、WSCD・HClともいう。）、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール－１－イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンリン酸無水物など）を用いて添加剤（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、３－ヒドロキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１，２，３－トリアジンなど）の存在又は非存在下に直接結合させる方法により

製造することができる。

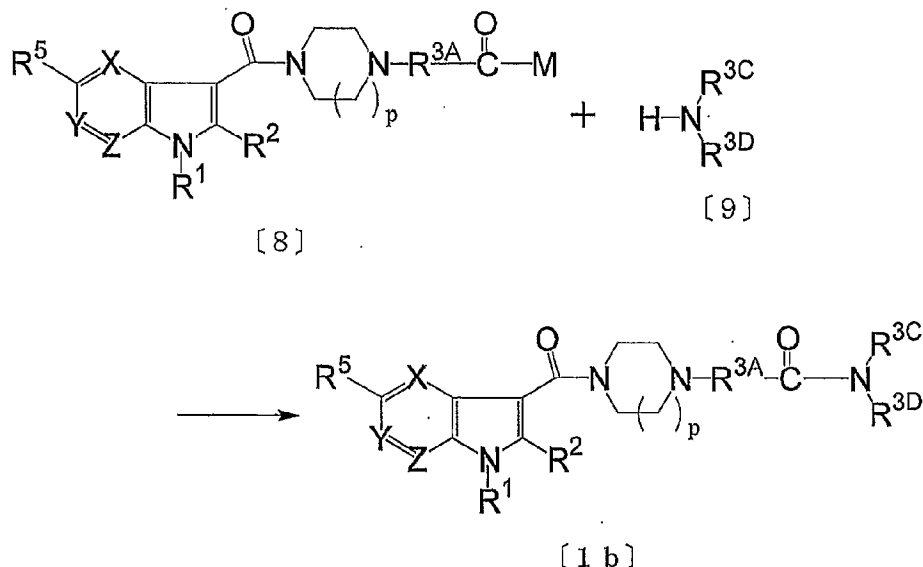
酸ハライド（Mがハロゲンであるインドール誘導体〔6〕）を用いる場合、アミド誘導体〔1〕は非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの極性溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒など又はこれらの混合溶媒）中、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウムなど）の存在下に-20
5
10
～100℃で反応を行うことにより製造することができる。反応時間は、酸ハライド及びアミン〔7〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。アミン〔7〕の使用量は酸ハライドに対して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

15
かかる酸ハライドは、インドール誘導体〔6〕（Mがヒドロキシである場合）とハロゲン化チオニル（塩化チオニル、臭化チオニルなど）を無溶媒又は前記と同じ非プロトン性溶媒中、前記と同じ塩基の存在又は非存在下に -20～100℃で反応することにより製造することができる。反応時間は、酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、
20
通常、30分～24時間が適当である。ハロゲン化チオニルの使用量はインドール誘導体〔6〕に対して1倍モル以上を必要とし、10倍モル以上などの大過剰量を用いることができる。

縮合剤を用いる場合、アミド誘導体〔1〕は前記と同じ非プロトン性溶媒中、前記と同じ塩基の存在又は非存在下に -20～100℃で反応
25
を行うことにより製造することができる。反応時間は、縮合剤の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。アミン〔7〕及び縮合剤の使用量はインドール誘導体〔6〕（Mがヒドロキシである場合）に対して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

製法 2

本発明に係る化合物〔1〕の中で、 R^3 が前記の式〔2〕であり、かつ R^{3B} が前記の式〔3〕である化合物〔1b〕は、前記の製法1と同様にインドール誘導体〔8〕とアミン〔9〕を反応させることによって製造することができる。



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3C} 、 R^{3D} 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 、 p 、 M は、前記と同義である。〕

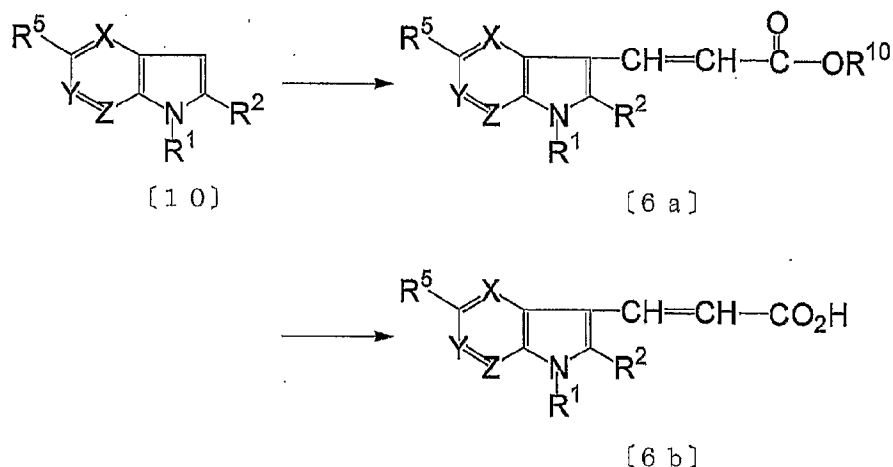
具体的には、アミド誘導体〔1b〕は、インドール誘導体〔8〕（ M がヒドロキシ以外の前記の脱離基である場合）、例えば、酸ハライド、アルキルエステル、活性エステル、イミダゾリド又は混合酸無水物とアミン〔9〕を適宜反応させる方法、又はインドール誘導体〔8〕（ M がヒドロキシである場合）とアミン〔9〕を縮合剤（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンリン酸無水物など）を用いて添加剤（ N -ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-トリアジンなど）の存在又は非存在下に直接結合させる方法により製造することができる。

これらの反応における詳細な反応条件は、前記の製法 1 と同様である。

これらの反応において原料として用いられる、インドール誘導体 [6]、インドール誘導体 [8]、アミン [7]、アミン [9] は、
5 公知化合物であるか、又は公知の方法に準じて若しくは参考例に示した方法で製造することができる。

また、インドール誘導体 [8] は、製法 1 に準じた方法、又は W000/44743 に記載された方法により製造することができる。

インドール誘導体 [6] の中で、n が 1 であり、M がアルコキシである化合物 [6 a]、及び n が 1 であり、M がヒドロキシである化合物 [6 b] は、インドール誘導体 [10] から次のようにして製造することができる。



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z は、前記と同義である。 R^{10} は、アルキルを表す。]

15 具体的には、化合物 [6 a] は、インドール誘導体 [10] を N、N-ジメチルホルムアミド溶媒中、塩化ホスホリルと $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で反応させる (Vilsmeier 反応) ことによりホルミル体を得、続いてホルミル体を前記の非プロトン性溶媒中、前記の塩基の存在下に、ホスホン酸エステル誘導体 (例えば、ジエチルホスフィノ酢酸エチル、ジエチルホスフィノ酢酸メチル、ジエチルホスフィノ酢酸アリル、ジエチルホスフィノ酢酸 t e r t -ブチル、ジエチルホスフ
20

イノ酢酸フェニル)と $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させる(Horner-Emmons反応)ことにより製造することができる。

又は、インドール誘導体〔10〕を酢酸溶媒中、パラジウム(II)触媒(例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウムなど)の存在下に、アクリル酸誘導体(例えば、アクリル酸エチル、アクリル酸n-ブチル、アクリル酸tert-ブチル、アクリル酸メチル、アクリル酸n-ヘキシル、アクリル酸tert-ブチル)と $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。

これらの反応において原料として用いられる、インドール誘導体〔10〕は、公知化合物であるか、又は公知の方法に準じて若しくは参考例に示した方法で製造することができる。

化合物〔6b〕は、化合物〔6a〕をアルカリ処理、酸処理、パラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなど)を用いた処理などの公知の方法により製造することができる。又は、前記のインドール誘導体〔10〕から製造したホルミル体を、ピリジン溶媒中、触媒量のピペリジン存在下マロン酸と $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させる(Knoevenagel縮合)ことにより製造することができる。

本発明に係る化合物は、上記の反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることにより単離精製することができる。

本発明化合物には、二重結合の存在に基づく幾何異性体(Z体及びE体)が存在する場合がある。各幾何異性体及びこれらの混合物も本発明に含まれる。

本発明化合物には、ケト-エノール互変異性体が存在する場合がある。各互変異性体及びこれらの混合物も本発明に含まれる。

本発明に係る化合物は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして用いるこ

ともできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

- 5 例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、アミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

- 本発明に係る化合物は、後記の試験例に示すように、前記の国際公開W000/44743号にTGF- β 拮抗作用を有する旨が具体的に開示され
- 10 ているアミド誘導体に比して、経口投与時の吸収性が高く、及び／又はTGF- β 拮抗作用が強い。また、本発明化合物は、毒性が低い。このことから、本発明に係る医薬は、TGF- β が関与する疾患、例えば、肝臓、胆のう、心臓、肺、皮膚、脾臓、腎臓、大腸、前立腺、子宮、血管などの疾患、具体的には、肝線維症、胆汁性線維症、肝硬
- 15 変、肺線維症、成人性呼吸窮迫症候群、骨髄線維症、硬皮症、強皮症、全身性硬化症、眼内増殖性疾患、増殖性硝子体網膜症、白内障、梗塞後の心臓線維症、血管形成術後の再狭窄、動脈硬化症、外科的切開・外傷・火傷などの創傷後の結合組織過形成（腹部癒着、瘢痕、ケロイド）、放射線療法後の線維症、慢性肺炎、慢性腎炎、慢性腎不全、糖
- 20 尿病性腎症、線維症性腫瘍、鼻ポリープ、歯周病、潰瘍性大腸炎、硬化性ホジキン病、前立腺肥大症、子宮筋腫、各種腫瘍の予防又は治療剤、又は、各種腫瘍に対する抗腫瘍剤、転移抑制剤、増毛剤として有用である。

- 特に、本発明に係る化合物は、優れた腎炎治療剤として有用であり、
- 25 腎炎の中でも慢性腎不全、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、とりわけ増殖性糸球体腎炎の治療に有効である。

 本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1~99.5%、好ましくは 0.5~90%を含有する医薬組成物と

して、人を含む哺乳動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口
5 投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。

TGF- β 拮抗剤又は腎炎治療剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定
10 することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1~1000mg/ヒトの範囲、好ましくは1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に分割して投与することも
15 できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

参考例 1

20 N-メチル-4-メチルホルムアニリド

p-トルイジン 51.2 g (0.48 mol) とオルトギ酸メチル 76.5 g (0.72 mol) を濃硫酸 1.9 g (0.019 mol) の存在下、100℃で副生するメタノールを留去しながら、1時間加熱攪拌した。更に175℃で1時間攪拌した後、反応液を減圧蒸留した。
25 無色油状物 21.9 g を得た。

沸点 103~107℃/5 mmHg

参考例 2

N-メチルトルイジン

N-メチル-4-メチルホルムアニリド 53.5 g (0.36 mol)

1) を 10% 塩酸 163 ml 中 1 時間加熱環流した。反応液を冷却後、15% 水酸化カリウム水溶液でアルカリ性としエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。得られた残さを減圧蒸留し、無色油状物 42.6 g を得た。沸点 100~103℃/25 mmHg

5 参考例 3

N-ニトロソ-N-メチルトルイジン

N-メチルトルイジン 42.3 g (0.35 mol) を濃塩酸 52 ml と氷 142 g の中に加え、次いで亜硝酸ナトリウム 24.1 g (0.35 mol) の水溶液 86 ml を反応温度が 10℃を越えないよう
10 徐々に滴下した。更に 1 時間攪拌した後、酢酸エチルにて抽出し水洗、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を n-ヘキサンより再結晶し、黄色結晶 47.9 g を得た。

参考例 4

1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジン

15 亜鉛末 85.3 g (1.3 mol) を水 142 ml に懸濁し、N-ニトロソ-N-メチルトルイジン 47.8 g (0.32 mol) の酢酸溶液 90 ml を氷冷下、2.5 時間かけて滴下した。更に 2.5 時間室温で攪拌し、反応液を濾過した。不溶物を 10% 塩酸でよく洗浄した。母液を 40% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、エー
20 テルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1) にて精製し、褐色油状物 33.3 g を得た。

参考例 5

25 1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジンの別途製造法

アルゴン気流下、ナトリウムアミド 2.14 g (54.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン 40 ml の懸濁液に、氷冷下、p-トリルヒドラジン 6.38 g (52.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 80 分間で滴下した。反応液を室温まで戻し、アル

ゴンガスをバブリングさせながら30分間攪拌し、アンモニアを留去した。ほぼ茶色の均一溶液となったところで、再び10～15℃に冷却し、ヨウ化メチル7.79g (54.9 mmol)の無水テトラヒドロフラン20ml溶液を80分間で滴下した。そのまま30分間攪拌した後、反応液に氷を加え濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルにて抽出し、乾燥、濃縮した。残さを減圧蒸留し、目的物4.1gを得た。沸点61～63℃/2 mmHg

参考例 6

1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸エチル 1-メチル-1-(4-メチルフェニル)ヒドラジン10.3g (76 mmol)とベンゾイル酢酸エチル14.5g (76 mmol)を酢酸40ml中、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水と炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥、濃縮した。残さにポリリン酸100gを加え、50～60℃で30分間攪拌した。反応液を氷水にあげ、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、淡黄色針状晶6.15gを得た。

参考例 7

1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸 1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸エチル6.15g (21 mmol)と水酸化ナトリウム8gと水35mlをエタノール80mlに加え、終夜加熱環流した。反応液を濃縮し、2N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を6N-塩酸にて酸性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し、淡黄色結晶5.06gを得た。

参考例 8

2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

- アルゴン気流下、反応直前に調製した約1.5Mのリチウムジイソ
プロピルアミド（以下、LDAという）の無水テトラヒドロフラン溶
液200mlに0℃で攪拌しながら3-メチルピリジン10gの無水
5 テトラヒドロフラン溶液100mlを1時間かけて滴下し、0℃でさ
らに30分攪拌した。リチウム塩が析出した懸濁液に、0℃に保った
ままシアノベンゼン10.1gの無水テトラヒドロフラン溶液100
mlを1時間かけて滴下し、さらに0℃で1.5時間攪拌した。前述
のLDA溶液をさらに200ml加え、40℃で4時間加熱攪拌した。
10 氷冷後、水を加え、飽和食塩水を加えて分液し、得られた有機層を2
回飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮し淡橙色の粉末を得た。得られた
粉末をジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、目的物14.3gを白色粉
末として得た。

参考例9

- 15 1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

- アルゴン気流下60%油脂懸濁水素化ナトリウム3.2gをn-ヘ
キサン20mlで3回洗浄し、氷冷後、ジメチルホルムアミド50ml
1に懸濁し、2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1
4gのジメチルホルムアミド溶液200mlを1時間かけて滴下し、
20 室温で30分攪拌した。再度氷冷後、ヨウ化メチル10.6gのジメ
チルホルムアミド溶液50mlを1時間かけて滴下し、氷冷下3時間
攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で3
回洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、無
25 色油状物11.1gを得た。

参考例10

- 1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-
-
- 3-カルバルデヒド

アルゴン気流下、1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,

3-b]ピリジン 11 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解させ、氷冷下、塩化ホスホリル 12.3 g を 30 分かけて滴下し、同温で 3 時間攪拌した後、氷冷した水 200 ml に反応液を注ぎ込み、水酸化ナトリウムを加え pH を 14 以上にし、析出した白色粉末を吸引濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下 40℃ で 10 時間乾燥させることで目的物 11.6 g を白色粉末として得た。

参考例 11

3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アクリル酸エチル

アルゴン気流下 60% 油脂懸濁水素化ナトリウム 2.95 g を n-ヘキサン 20 ml で 3 回洗浄し氷冷後にジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁させ、ジエチルホスフィノ酢酸エチル 16.5 g のジメチルホルムアミド溶液 50 ml を 1 時間かけて滴下し、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下、1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド 11.6 g のジメチルホルムアミド溶液 150 ml を 1 時間かけて滴下し、室温でさらに 3 時間攪拌した。氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で 3 回洗浄後、乾燥させ減圧濃縮した。得られた生成物にメタノール 150 ml を加え攪拌し、析出した目的物を濾取し、乾燥し、白色粉末 15 g を得た。

参考例 12

3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アクリル酸

アルゴン気流下 3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アクリル酸エチル 15 g を 2-メチル-2-プロパノール 60 ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 120 ml を加え、100℃ で 12 時間加熱攪拌した。2-メチル-2-プロパノールを減圧下で除去した後に、水中にを注ぎ込み、2N-塩酸で pH を 4 にし、析出した白色粉末を濾取、乾燥し、目的

物 13.2 g を得た。

参考例 13

(1R, 2S)-2-メトキシ-1-アミノインダン

- アルゴン気流下 60% 油脂懸濁水素化ナトリウム 0.6 g を n-ヘキサン 20 ml で 3 回洗浄し氷冷後にジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁させ、(1R, 2S)-1-アミノ-2-インダノール 2 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を 30 分かけて滴下し、室温で 30 分攪拌した。再度氷冷後、ヨウ化メチル 2.1 g のジメチルホルムアミド溶液 5 ml を 30 分かけて滴下し、氷冷下で更に 1 時間攪拌した。
- 10 水を加え、飽和食塩水を加え酢酸エチルで目的物を抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し目的物 1.3 g を淡褐色油状物として得た。

参考例 14

- 15 (2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸

- アルゴン雰囲気下、1-メチル-2-フェニルインドール 40 g を酢酸 600 ml に溶解し、アクリル酸エチルエステル 62 ml と酢酸パラジウム (II) 4.34 g を加え、100℃で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過して不溶物を除き、濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、得られた粗結晶を石油エーテルで洗浄し、淡黄色紛体 34 g を得た。これを、tert-ブタノール 130 ml、10% 水酸化ナトリウム水溶液 260 ml に溶解し、100℃で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を 10% 塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取、水、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、目的物 31.2 g を得た。
- 25

参考例 15

6-(ピペラジン-1-イル) ニコチン酸メチルエステル

工程 1

6-クロロニコチン酸 5 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 13.2 g を加え、0℃でヨウ化メチル 9 g を滴下後、60℃で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出後、
5 有機層を数回水洗、乾燥し、濃縮し、橙色結晶 5.6 g を得た。

工程 2

6-クロロニコチン酸メチルエステル 5.6 g をトルエン 50 ml に溶解し、ピペラジン 8.43 g を加え、100℃で5時間攪拌した。室温に戻した後、析出物を濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出、
10 有機層を数回水洗、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）にて精製し、淡黄色結晶 5.1 g を得た。

参考例 16

6-〔4-〔（1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル）カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチン酸
15

工程 1

1,5-ジメチル-2-フェニル-インドール-3-カルボン酸 2 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、WSCD・HC 1 1.59 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.12 g、トリエチルアミン 0.83 g を加え、30分間攪拌した。次いで6-（ピペラジン-1-イル）ニコチン酸メチルエステル 1.83 g を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出、水で数回洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルで結晶化し、白色粉末 3.5 g を得た。
20

25 工程 2

6-〔4-〔（1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル）カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕ニコチン酸メチル 3.5 g を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 22 ml、メタノール 40 ml に溶解し、60℃で3時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、10%

塩酸で中和し、クロロホルムにて抽出、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルで結晶化し、白色粉末 2.75 g を得た。

参考例 17

- 5 1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 5.5 g をジメチルホルムアミド 25 ml に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸無水物 6.66 g を滴下し、1時間攪拌した。
10 反応液に水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出、濃縮した。残さに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 80 ml とメタノール 80 ml を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を 10% 塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、目的物 5.5 g を得た。

15 参考例 18

2-ヒドロキシ-5-カルボメトキシ-ピラジン

1,2-ジアミノ-1,2-ジシアノエチレン 25 g とグリオキシル酸一水和物 21.3 g を 2N-塩酸 240 ml に溶解し、4時間室温下で攪拌し、減圧濃縮した。残さに 10% 水酸化ナトリウム水溶液
20 600 ml を加え、13時間加熱還流後、反応液を氷冷し、濃塩酸で中和した。生じた黄土色の沈殿物を濾取し、水およびアセトンで洗浄した。粗生成物を酢酸 800 ml に懸濁し、2日間 120℃で加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷し、濾過し、濾液を濃縮し、生じた沈殿物を濾取し、エーテルで洗浄した。次いでメタノール 600 ml
25 1 を氷冷し、チオニルクロリド 60 ml を滴下し、一時間室温で攪拌した後、粗生成物を加え、80℃で攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1~5:1)で精製し目的物 8.0 g を得た。

参考例 19

2-ピペラジル-5-カルボメトキシピラジン

工程 1

2-ヒドロキシ-5-カルボメトキシピラジン 15.4 g をオキシ塩化リン 100 ml に溶解し、ジメチルホルムアミドを数滴加え、
3 時間 140 °C で加熱撹拌した。反応液を氷中に注ぎ、クロロホルム
で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水
で洗浄し、乾燥し、濃縮した。生じた結晶を濾取し、エーテルで洗浄
し 2-クロロ-5-カルボメトキシピラジン 14.0 g を得た。

工程 2

2-クロロ-5-カルボメトキシピラジン 14.0 g とピペラジン
21.0 g をトルエン 200 ml に溶解し、130 °C にて 1 時間加
熱撹拌した。氷水を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、
乾燥し、濃縮した。生じた結晶を濾取し、エーテルと少量のメタノー
ルで洗浄し目的物 17.1 g を得た。

15 参考例 20

5- {4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -2- (カルボメ
トキシ) ピラジン

1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-カルボン酸 9.
55 g と 2-ピペラジル-5-カルボメトキシピラジン 8.0 g をジ
メチルホルムアミド 360 ml に溶解し、トリエチルアミン 10.9
3 g、WSCD・HCl 110.35 g、1-ヒドロキシベンゾトリア
ゾール 7.30 g を加え、50 °C にて一日撹拌した。水を加え酢酸エ
チルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 3
0 : 1) で精製し、目的物 16.16 g を得た。

参考例 21

5- {4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} ピラジン-2-カ

ルボン酸

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -2- (カルボメトキシ) ピラジン 16. 16 g を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml およびメタノール 300 ml に溶解し、5 時間 80℃ で加熱攪拌した。反応液を氷冷し 1 N 塩酸 150 ml で中和し、沈殿物を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥し目的物 11. 58 g を得た。

参考例 2 2

6-フェニル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン

10 アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン 7. 70 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、-78℃ で攪拌した。1. 52 M の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 50 ml をゆっくり滴下した。加えた後 30 分かけて室温までゆっくり昇温し、再び -78℃ に冷却しリチウムジイソプロピルアミドを調整した。これに 2-メチルピラジン 4. 29 g を加え、0℃ にて 30 分攪拌し、ベンズニトリル 4. 7 g を内温が 15 度を超えないようにゆっくり滴下し、0℃ で 90 分攪拌した。さらにリチウムジイソプロピルアミドを滴下し、40℃ にて 3 時間攪拌した。氷水を加え、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : n-ヘキサン = 20 : 1) で精製し、目的物 2. 2 g を得た。

参考例 2 3

5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン

25 6-フェニル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン 0. 8 g をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、氷冷下、60% 油脂懸濁水素化ナトリウム 246 mg を加え、10 分間攪拌した。次いでヨウ化メチル 0. 88 g を滴下し、室温で 1 日攪拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 :

1 ~ 1 : 1) で精製し、目的物 0.68 g を得た。

参考例 24

5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-カルボン酸

- 5 5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン
0.68 g をジメチルホルムアミド 4 ml に溶解し、氷冷下トリフル
オロ酢酸無水物 0.82 g を加え、1 時間攪拌した。反応後、酢酸エ
チル 50 ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄し濃縮した。得られた粗生
成物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml およびメタノール 30 ml
10 1 に溶解し、1 時間 80 °C で加熱攪拌した。反応液を氷冷し 1 N 塩酸
で中和し沈殿物を濾取し、エーテルで洗浄し、乾燥し目的物を 227
mg 得た。

参考例 25

- 5- { 4 - [(5 - メチル - 6 - フェニル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b]
15 ピラジン - 7 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン -
2 - カルボン酸

工程 1

- 5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン
-7-カルボン酸 227 mg と 2-ピペラジル-5-カルボメトキシ
20 ピラジン 200 mg をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、トリ
エチルアミン 0.28 g、WSCD・HC 10.26 g、1-ヒドロ
キシベンゾトリアゾール 0.15 g を加え、50 °C にて一日攪拌した。
水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃
縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：
25 メタノール = 20 : 1) で精製し 5- { 4 - [(5 - メチル - 6 - フェ
ニル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イル) カルボニル]
ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - カルボン酸メチル 398 mg
を得た。

工程 2

5 5 - { 4 - [(5 - メチル - 6 - フェニル - 5 H - ピロロ [2 , 3 -
b] ピラジン - 7 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジ
ン - 2 - カルボン酸メチル 3 9 8 m g を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液
1 0 m l およびメタノール 2 0 m l に溶解し、5 時間 8 0 °C で加熱攪
拌した。反応液を氷冷下 1 N 塩酸で中和し、沈殿物を濾取し、エーテ
ルで洗浄し、減圧乾燥して目的物 3 0 0 m g を得た。

参考例 2 6

1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 3 - エトキシカルボニル - 1 H - ピ
ロロ [3 , 2 - b] ピリジン

10 工程 1

ジメチルホルムアミド 1 5 m l に水素化ナトリウム (6 0 %) 1 .
5 1 g を懸濁させ、ベンゾイル酢酸エチル 7 . 2 7 g を 5 0 °C を超え
ないように滴下した。室温下で 2 0 分攪拌後、2 - クロロ - 3 - ニト
ロピリジン 2 . 0 g を少量ずつ加え、室温下 8 0 時間攪拌した。水を
15 加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精
製し、2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾイル酢酸エチル
1 . 4 g を黄色油状物として得た。

工程 2

20 2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンゾイル酢酸エチル 1 .
4 g をエタノール 1 2 0 m l に溶解し、5 % パラジウム炭素 1 . 0 g
を加え、4 時間接触水素還元した。濾過後、濃縮し、残さをシリカゲ
ルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1
~ 9 : 1) にて精製し、黄色粉末 0 . 8 3 g を得た。

25 参考例 2 7

2 - フェニル - 3 - エトキシカルボニル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b]
ピリジン

1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 3 - エトキシカルボニル - 1 H -
ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン 0 . 5 0 g を酢酸 3 0 m l に溶解し、

亜鉛粉末 1.16 g を加え、1 時間加熱還流した。濾過後、濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮し褐色粉末 0.4 g を得た。

参考例 28

5 1-メチル-2-フェニル-3-エトキシカルボニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン

2-フェニル-3-エトキシカルボニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン 0.4 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%) 90 mg を加え、室温下 15 分撹拌した。

10 次いで、ヨウ化メチル 0.32 g を滴下し、室温下 3.5 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=19:1) にて精製し、褐色粉末 0.32 g を得た。

参考例 29

15 1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボン酸

1-メチル-2-フェニル-3-エトキシカルボニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン 0.32 g をエタノール 3 ml に溶解し、水酸化カリウム 0.19 g の水溶液 1 ml を加え、6 時間加熱還流した。濃縮後、水を加え、1N-塩酸にて pH 5 にし、クロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮し褐色粉末 0.27 g を得た。

参考例 30

5- { 4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -2-ピラジニカルボン酸

工程 1

1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-カルボン酸 0.15 g、2-ピペラジル-5-カルボメトキシピラジン 0.19 g をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、トリエ

チルアミン 0.18 g、WSCD・HCl 0.17 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.12 g を加え、室温下一夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝19：1）にて精製し、淡褐色粉末 0.37 g を得た。

工程 2

5- { 4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } ピラジン-2-カルボン酸メチル 0.37 g をメタノールに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え 60℃ で 1 時間攪拌した。濃縮後、水を加え、1N-塩酸で中和し、クロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮し淡褐色粉末 0.32 g を得た。

参考例 26～30 と同様にして 5- { 4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -2-ピラジンカルボン酸を合成した。

参考例 31

1-ベンジルオキシカルボニル-4- (5-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジン

アルゴン雰囲気下、1-ベンジルオキシカルボニル-4- (ピリジン-2-イル) ピペラジン 16 g をジクロロメタン 300 ml に溶解し、0℃ で N-ブロモスクシンイミド 10.5 g を少量ずつ加え、1 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製した。得られた粗結晶を石油エーテルで洗浄し、目的物 18.4 g を得た。

参考例 32

2- [(1-ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-4-イル] ピリジン-5-ホウ酸

1-ベンジルオキシカルボニル-4- (5-ブロモピリジン-2-イル) ピペラジン

イル) ピペラジン 9 g を、テトラヒドロフラン 90 ml に溶解し、ホ
ウ酸トリイソプロピルエステル 6.52 g を加え、アルゴン雰囲気下、
−78℃で1.52モル濃度のn-ブチルリチウム 22 ml を1.5時
間かけて滴下(内温−70℃以下)し、3時間攪拌した。反応液を15℃
5 まで昇温し、1 M水酸化カリウム水溶液 78 ml をゆっくり加えた(内
温20℃)。10分攪拌後、反応液を濃縮し、残さをイソプロパノー
ル 26 ml に溶かした後、55−60℃で1 M硫酸水溶液 72 ml を
加えた(pH 3−4)。55−60℃で2時間攪拌した後室温に戻し、
結晶を濾取し、水洗し、乾燥し、目的物 5.4 g を得た。

10 参考例 3.3

2-ベンジルオキシメチル-5-ブロモ-2H-テトラゾール

2-ベンジルオキシメチル-2H-テトラゾール 6.2 g をテトラ
ヒドロフラン 90 ml に溶解し、テトラメチルエチレンジアミン 7.
69 g を加え、アルゴン雰囲気下、−78℃で1.52 Mのn-ブチ
15 ルリチウム 22 ml を30分かけて滴下(内温−70℃)し、その後
10分攪拌した。次いで臭素 5.29 g のテトラヒドロフラン 48 ml
溶液を30分かけて滴下し、2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、
ジエチルエーテルにて抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1)に
20 て精製し、目的物 4.5 g を得た。

参考例 3.4

1-{5-[2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-
5-イル]ピリジン-2-イル}ピペラジン

工程 1

25 2-[(1-ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]
ピリジン-5-ホウ酸 5.4 g と2-ベンジルオキシメチル-5-ブ
ロモ-2H-テトラゾール 3.88 g を、溶媒(トルエン：水：エタ
ノール=8：1：1) 310 ml に溶解し、テトラキストリフェニル
ホスフィンパラジウム 0.72 g、炭酸ナトリウム 3.36 g を加え、

90℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、溶媒を留去した後、水を加えクロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し、1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-〔2-（2-ベンジルオキシメチル）-2H-テトラゾール-5-イル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジンを白色粉末4.8gとして得た。

工程 2

1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-〔2-（2-ベンジルオキシメチル）-2H-テトラゾール-5-イル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジン4.8gをメタノール150mlに溶解し、10%塩酸150mlを加え、65℃で9時間攪拌した。反応液を氷冷し沈殿を濾取し、水洗し、乾燥し、1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-（2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル〕ピペラジンを白色粉末3gとして得た。

15 工程 3

1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-（2H-テトラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル〕ピペラジン3gをジメチルホルムアミド40mlに溶解し、炭酸カリウム6.2g、2-ブロモエタノール2.8gを加え100℃で3時間加熱攪拌した。室温に戻し、水を加え、クロロホルムにて抽出し、乾燥し、濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルム/エーテルで結晶化し、1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-〔2-（2-ヒドロキシエチル）-2H-テトラゾール-5-イル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジンを淡黄色粉末2.44gとして得た。

25 工程 4

1-ベンジルオキシカルボニル-4-〔5-〔2-（2-ヒドロキシエチル）-2H-テトラゾール-5-イル〕ピリジン-2-イル〕ピペラジン2.44gを溶媒（メタノール：クロロホルム＝2：1）に溶かし、10%パラジウム炭素3.5gを加え、4日間50℃で接触

還元 ($5 \text{ kg f} / \text{cm}^2$) した。反応液を濾過し、濃縮し、目的物 1.5 g を得た。

参考例 35

1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

- 5 ジメチルホルムアミド 50 ml に氷冷下、60% 油脂懸濁水素化ナトリウム 5.1 g を加え攪拌した。これに、7-アザインドール 10 g のジメチルホルムアミド溶液 50 ml を徐々に滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 6.3 ml を滴下し、更に 20 分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、黄色油状物 10.26 g を得た。

参考例 36

1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-ホウ酸

- 15 1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン 5.1 g の無水テトラヒドロフラン溶液 50 ml に、 -78°C で t-ブチルリチウム (1.6 M、n-ヘキサン溶液) 36 ml を 15 分で滴下した。45 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピル 17.8 ml / テトラヒドロフラン 36 ml の溶液を徐々に滴下した。同温で 30 分間、室温に戻し 1
- 20 時間反応した後、水 100 ml を加え 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、テトラヒドロフランを留去し、得られた水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層を pH 6~7 にし、析出した結晶を濾取し乾燥した。目的物 5.43 g を白色結晶として得た。

参考例 37

- 25 2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-ホウ酸 3 g をトルエン-エタノール (2:1) 60 ml に溶解し、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン 4.5 g、2 M 炭酸水素ナトリウム水溶液 26

m 1 及び塩化リチウム 2.2 g を加え、脱気しアルゴン置換した。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 591 mg を加え、再びアルゴン置換し 80℃ で 17 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、セライト濾過し、濾液を濃縮した。残さに水を加え
 5 酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的物 2.34 g を得た。参考例 35 ~ 37 と同様にして、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、2-(4-ピリジル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、2-(4-カルボメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを合成した。更に、参考例 10 と同様にして、2-(4-カルボメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-カルバルデヒドを合成した。また、参考例 10 ~ 12 と同様にして、3-[2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]アクリル酸、3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]アクリル酸、3-[2-(4-ピリジル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]アクリル酸、3-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]アクリル酸を合成した。
 10
 15
 20

参考例 38

25 2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

工程 1

アルゴン雰囲気下、3-アミノピリジン 4.32 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、室温で攪拌しながら 15 分かけて 1.0 M のナトリウムヘキサメチルジシラジド/テトラヒドロフラン溶液を 1

0.0 ml 滴下した。10分間攪拌後、ジ-tert-ブトキシジカーボネート 12.0 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を10分かけて滴下した。3時間攪拌後水を加え、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン 5.47 g を得た。

工程 2

アルゴン雰囲気下、3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピリジン 2.40 g をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、-78℃で攪拌しながら 1.58 M の n-ブチルリチウム／テトラヒドロフラン溶液を 20 ml 滴下した。同温で1時間攪拌後、0℃で2時間攪拌した。再び-78℃に冷却し、ヨウ化メチルを 2.1 g 滴下し、1時間攪拌した。室温に戻し1時間攪拌後水を加え、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-メチルピリジン 0.85 g を得た。

工程 3

アルゴン雰囲気下、3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-メチルピリジン 1.50 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、-78℃で攪拌しながら 1.58 M の n-ブチルリチウム／テトラヒドロフラン溶液を 10 ml 滴下した。同温で30分間攪拌後、-20℃で30分間攪拌した。再び-78℃に冷却し、N-メトキシ-N-メチルベンズアミド 1.78 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下し、内温が室温になるまで攪拌した。水を加え、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製した。残さをテトラヒドロフラン 25 ml

に溶解し、5.5 M塩酸6 mlを加え、50℃で2時間撹拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルを用いて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン0.8 gを得た。

参考例 39

2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド

アルゴン雰囲気下、2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン0.4 gをニトロメタン15 mlおよび1,2-ジクロロエタン15 mlの混合溶媒に加え0℃で撹拌した。この懸濁液に、ジクロロメチルメチルエーテル1.18 gおよび塩化アルミニウム0.96 gを加え撹拌した。均一溶液に変化し、20分間撹拌した。再び同量のジクロロメチルメチルエーテルおよび塩化アルミニウムを加え1時間撹拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、クロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、目的物0.35 gを得た。

20 参考例 40

1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド

2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒド0.35 gをジメチルホルムアミド10 mlに溶解し、氷冷下、60%油脂懸濁水素化ナトリウム100 mgを加え、2時間撹拌した。次いでヨウ化メチル0.35 gを滴下し、室温で20分間撹拌した。氷水を加え反応を終了し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：

1) で精製し、目的物を 300 mg 得た。

参考例 11 ~ 12 と同様にして 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アクリル酸を合成した。

5 参考例 41

2 - フェニル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン

工程 1

2 - クロロ - 3 - アミノピリジン 5 g をトリエチルアミン 50 ml に溶解し脱気 - アルゴン置換をした後、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド 55 mg、次いでヨウ化銅 (I) 150 mg を加え再度脱気 - アルゴン置換をした。氷冷下、攪拌しながらエチニルベンゼン 6.3 ml を 30 分かけてゆっくり滴下し、滴下終了後 80 °C に予熱しておいたオイルバスにて 12.5 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後反応液をセライト濾過し、濃縮した。得られた残
10 15 さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、2 - (2 - フェニルエチニル) - 3 - アミノピリジン 1.54 g を茶粉末として得た。

工程 2

2 - (2 - フェニルエチニル) - 3 - アミノピリジン 1.54 g を
20 脱水ジメチルホルムアミド 140 ml に溶解し、脱気 - アルゴン置換をした後に、ヨウ化銅 (I) 0.76 g を加え再度脱気 - アルゴン置換をした。110 °C に予熱したオイルバスで 20 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を 2 / 3 除去し、酢酸エチル - 飽和食塩水で分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。得られた残
25 さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、2 - フェニル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン 1.12 g を白色粉末として得た。

参考例 9 ~ 12 と同様にして 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イル) アクリル酸を合成した。

参考例 4 2

5-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン
工程 1

アルゴン雰囲気下、2-アミノ-3-ブロモ-5-メチルピリジン
3.0 g をトリエチルアミン 50 ml に溶解し、エチニルベンゼン 3.
27 g を加え、次いでビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
クロリド 1.12 g、ヨウ化銅(I) 0.31 g を加え、70℃で3
時間加熱撹拌した。クロロホルムを加えセライト濾過し不溶物を除い
た。水を加え、有機層を洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃
縮した。シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:
1)で精製し、2-アミノ-3-フェニルエチニル-5-メチルピリ
ジン 3.0 g を得た。

工程 2

アルゴン雰囲気下、水素化カリウム 4.5 g を、N-メチルピペリ
ドン 100 ml に懸濁し、室温で撹拌しながら、2-アミノ-3-フェ
ニルエチニル-5-メチルピリジン 3.4 g の N-メチルピペリドン溶
液 60 ml を加え、12時間撹拌した。氷冷し少量の水を反応混合液
に加え、次いで氷水を加え反応を終了し、酢酸エチルで抽出した。分
液操作中に沈殿物が生じたので、沈殿物を集めクロロホルムで溶解し
た。濾液は有機層を水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄した。全ての有機
層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残
さにエーテルを加え生じた析出物を濾取した。5-メチル-2-フェニ
ル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを 2.30 g 得た。

参考例 9、24、16、17 と同様にして 6-{4-[(1, 5-ジ
メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-
イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ニコチン酸を合成した。ま
た、参考例 9~12 と同様にして 3-(1, 5-ジメチル-2-フェ
ニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)アクリル酸
を合成した。

参考例 4 3

5-フルオロ-2-フェニル-1H-インドール

工程 1

5-フルオロ-2-ニトロトルエン 10.0 g の無水メタノール溶液 50 ml に 10% パラジウム炭素 1.0 g を加え、常圧下、7 時間攪拌した。更に、10% パラジウム炭素 1.5 g を追加し、2.5 気圧で終夜攪拌した。パラジウム炭素を濾去し、溶液を減圧濃縮した。4-フルオロ-2-メチルアニリンを赤紫色の油状物として 7.24 g 得た。

10 工程 2

N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ベンズアミド

4-フルオロ-2-メチルアニリン 5.0 g の無水塩化メチレン溶液 50 ml に、塩化ベンゾイル 4.6 ml を氷水冷下、10 分かけて滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に氷水冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 200 ml で希釈した。水層を酢酸エチル 200 ml で抽出し、まとめた有機層を 1 規定塩酸 100 ml、水 100 ml、飽和食塩水 100 ml で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた粗成績体を酢酸エチルから再結晶し、N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ベンズアミドを白色針状晶として 7.1 g 得た。

工程 3

N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ベンズアミド 5.0 g の無水テトラヒドロフラン 40 ml の懸濁液に、n-ブチルリチウム (1.58 M ヘキサン溶液) 27.5 ml を -25℃ で 20 分かけて滴下し、-78℃ で 1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応液に氷水冷下、2 規定塩酸 200 ml を加えた後、酢酸エチル 100 ml で希釈した。水層を酢酸エチル (150 ml × 2) で抽出し、まとめた有機層を飽和重曹水 50 ml、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグ

ラフイー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→5：1→2：1）にて精製し、5-フルオロ-2-フェニル-1*H*-インドールを白色結晶として814mg得た。

参考例9、24、16、17と同様にして6-{4-[(5-フルオロ-1-メチル-2-フェニル-1*H*-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ニコチン酸を合成した。

参考例44

5-ブロモ-2-フェニル-1*H*-インドール

工程1

10 4-ブロモ-2-ヨードアニリン3.0gの無水ピリジン100ml溶液に、クロロ炭酸エチル1.02mlを氷水冷下、滴下し、そのまま40分間攪拌した。反応液に水100mlを加え、生じた白色晶を濾取し、(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)カルバミン酸エチルエステル3.01gを得た。得られた目的物は次の反応にそのまま用いた。

15 工程2

(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)カルバミン酸エチルエステル2.5gのトリエチルアミン20ml溶液に、エチルベンゼン1.1ml、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド475mg、ヨウ化銅(I)128.9mgを加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、50℃で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル30mlで希釈した後、セライト濾過した後、水50ml、飽和食塩水50mlを加えた。水層を酢酸エチル(200ml×2)で抽出し、まとめた有機層を飽和食塩水50mlで洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)にて精製し、(4-ブロモ-2-フェニルエチニル-フェニル)カルバミン酸エチルエステルを淡黄色結晶として775mg得た。

工程3

(4-ブロモ-2-フェニルエチニル-フェニル)カルバミン酸エ

チルエステル 765 mg のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド 5.5 ml (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え 17 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル 30 ml、水 20 ml で希釈した後、水層を酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出し、まとめた有機層を飽和食塩水 10 ml で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、5-ブromo-2-フェニル-1H-インドール を黄色結晶として 590 mg 得た。

- 10 参考例 9、24、16、17 と同様にして 6- { 4- [(5-ブromo-1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } ニコチン酸を合成した。

参考例 45

- 15 1-メトキシメチル-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン

- 60% 油脂懸濁水素化ナトリウム 148 mg をアルゴン雰囲気下、n-ヘキサンで三回洗浄し、氷浴中、脱水ジメチルホルムアミド 5.0 ml を加えて懸濁溶液とした。そこへ 2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン 550 mg を溶かした脱水ジメチルホルムアミド溶液 20 ml を 30 分かけて滴下し、同温で 1 時間攪拌した。クロロメチルメチルエーテル 148 ml のジメチルホルムアミド溶液 5.0 ml を 30 分かけて滴下し、氷浴で 1 時間、その後室温にて 30 分攪拌した。氷浴中で反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。
- 25 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物 529 mg を白色アモルファスとして得た。

参考例 10 ~ 12 と同様にして 3- (1-メトキシメチル-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) アクリル

酸を合成した。

参考例 4 6

2 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 5 - ジメチル - 1 H - インドール
p - トリルヒドラジン塩酸塩 4. 0 g と 4 - ブロモアセトフェノン
5 5. 0 g を酢酸 1 0 0 m l に加え、1 0 0 °C で 8 時間攪拌した。減圧
濃縮して、析出した結晶を濾取した。これを 1 1 6 % ポリリン酸 3 0
g に加え、1 2 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に空け、酢酸エ
チル 2 0 0 m l で抽出し、有機層を飽和食塩水 1 0 0 m l で洗浄後、
無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ減圧濃縮して、析出した結晶を濾取
1 0 した。続いて、アルゴン気流下 6 0 % 油脂懸濁水素化ナトリウム 4 6
0 m g を無水ジメチルホルムアミド 3 0 m l に懸濁させた。前述の結
晶を 1 0 m l の無水ジメチルホルムアミドに溶解させた溶液を 1 0 分
かけて滴下し、さらに 1 時間攪拌した。これにヨウ化メチル 0. 9 0
m l を加え、1 5 時間攪拌した。水 1 0 m l を加えた後、飽和食塩水
1 5 5 0 m l を加え酢酸エチル 2 0 0 m l で抽出し、得られた有機層を無
水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製し、
目的物 2. 2 g を黄色粉末として得た。

参考例 4 7

2 0 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - イル) 安息香酸メ
チルエステル

アルゴン雰囲気下、2 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 5 - ジメチ
ル - 1 H - インドール 2. 2 g をジメチルホルムアミド 4 0 m l に溶
解し、1, 1' - ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン 9 6 0
2 5 m g、トリエチルアミン 2. 8 m l、メタノール 5. 3 m l および酢
酸パラジウム 3 0 0 m g を加えた。アルゴンを一酸化炭素に置換して、
反応容器内を一酸化炭素雰囲気下にし、6 0 °C で 1 5 時間攪拌した。
室温まで冷却した後、水 4 0 m l 加え、酢酸エチル 2 0 0 m l で目的
物を抽出し、有機層を飽和食塩水 3 0 m l で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥させた。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→5：1）で精製し、目的物 1.7 g を淡黄色粉末として得た。

参考例 48

5 (2E)-3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル]アクリル酸アリルエステル

アルゴン雰囲気下、4-(1,5-ジメチル-1H-インドール-2-イル)安息香酸メチルエステル 780 mg を無水ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解させ、氷冷下塩化ホスホリル 0.27 ml を加えた。室温に戻し4時間攪拌した後、20 ml の氷冷した蒸留水に反
10 応液を注ぎ込み、クロロホルム 100 ml で抽出し、有機層を飽和食塩水 30 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。続いて、アルゴン雰囲気下60%油脂懸濁水素化ナトリウム 230 mg を無水ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁させ、ジエチルホ
15 スフィノ酢酸アリルエステル 1.2 ml を加え、室温で30分攪拌した。これに先ほど濃縮して得られた残さを無水ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液を、15分かけて滴下し、2時間攪拌した後、100℃に昇温しさらに15時間攪拌した。水 20 ml を加えた後、クロロホルム 100 ml で抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリ
20 ウムで乾燥させた。減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、目的物 580 mg を淡黄色粉末として得た。

参考例 49

25 (2E)-3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル]アクリル酸

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル]アクリル酸アリルエステル 580 mg をアセトニトリル 10 ml に溶解し、モルホリン 0.65 ml とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラ

ジウム (0) 50 mg を加え、15 時間攪拌した。減圧濃縮し得られた残さをクロロホルム 100 ml を溶解し、10% 塩酸 10 ml および飽和食塩水 10 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶を濾取して、目的物 430 mg を
5 淡黄色粉末として得た。

参考例 50

1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル-2-フェニル-1H-
-ピロロ[2,3-b]ピリジン

2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 2.0 g のジ
10 メチルホルムアミド溶液 25 ml へ、氷冷下 60% 油脂懸濁水素化ナ
トリウム 600 mg 加えた。氷冷下で 1 時間攪拌後、[2-(トリメチ
ルシリル)エトキシ]メチルクロライド 1.84 g を滴下し、氷冷下 2
0 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回、
飽和食塩水で 1 回洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲ
15 ルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精
製し、無色油状物 2.84 g を得た。

実施例 10 ~ 12 と同様にして 3-{1-[2-(トリメチルシリル)
エトキシ]メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ
ン-3-イル}アクリル酸を合成した。

20 参考例 51

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソキノ
リン酢酸メチルエステル塩酸塩

メタノール 25 ml に氷冷下、塩化チオニル 10 ml を滴下し 30
分間攪拌した。これに、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テト
25 ラヒドロ-1-イソキノリン酢酸一水和物 1.42 g を加え、3 時間
加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルとメ
タノールを加えた。得られた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄
し乾燥した。白色結晶 1.55 g を得た。

参考例 52

3-[2-(4-カルボメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]アクリル酸

2-(4-カルボメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-3-カルバルデヒド 170 mg、マロン酸
5 120 mg、ピペリジン 0.69 ml のピリジン溶液 4 ml を、80℃
で45分間攪拌後、120℃で更に1時間攪拌した。反応液を減圧下
濃縮し、残さにクロロホルムを加え、10%塩酸、水、飽和食塩水で
洗浄し、乾燥、濃縮することにより目的物 120 mg を得た。

実施例 1

10 6-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-(2-ヒド
ロキシエチル)ニコチンアミド

6-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ニコチン酸 20
15 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、WSCD・HCl 1
2.7 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 8.9 g、トリエチルアミ
ン 13.4 g を加え、30分間攪拌した。次いで2-ヒドロキシエチル
アミン 5.4 g を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチ
ルにて抽出、水で数回洗浄後、乾燥、濃縮した。得られた残留物をク
20 ロロホルム-エーテルで洗浄し、目的物を 20.1 g 得た。

元素分析値 (C₂₉H₃₁N₅O₃として)

計算値 (%) C:70.00 H:6.28 N:14.07

実測値 (%) C:69.87 H:6.37 N:13.96

実施例 2

25 (2E)-N-(4-メトキシベンジル)-3-(1-メチル-2-
フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリルアミド

(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-
3-イル)アクリル酸 17.5 g をジメチルホルムアミド 200 ml に
溶解し、WSCD・HCl 13.3 g、1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾール 9.4 g、トリエチルアミン 7.0 g を加え、30 分間攪拌した。
 次いで 4-メトキシベンジルアミン 8.66 g を加え室温で終夜攪拌
 した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出、水で数回洗浄後、乾
 燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロ
 5 ホルム）にて精製し、得られた濃縮物をクロロホルム-エーテルで洗
 浄し、白色粉末 20.2 g を得た。

元素分析値 ($C_{26}H_{24}N_2O_2$ として)

計算値 (%) C:78.76 H: 6.10 N:7.07

実測値 (%) C:78.92 H: 6.22 N:7.04

10 実施例 3

6, 7-ジメトキシ-1-メチル-2-[(2E)-3-(1-メチ
 ル-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)
 プロパー-2-エノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ
 ン塩酸塩

15 アルゴン雰囲気下、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロ
 ロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-アクリル酸 9.74 g、W
 SCD・HCl 10.95 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 7.
 1 g にジメチルホルムアミド 20 ml を加えて均一になるまで攪拌後、
 トリエチルアミン 7.1 g を加えて 30 分攪拌した。更にサラソルジ
 20 ン塩酸塩 9.75 g を加え室温で 15 時間攪拌した。水に反応液を注
 ぎ込み、析出した白色粉末を濾取、水で洗浄後、クロロホルムに溶解
 させ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精
 製した後、得られた生成物をジクロロエタン 100 ml に溶解し、ア
 25 ルゴン雰囲気下氷冷攪拌中に 4.0 M HCl / 酢酸エチル溶液 10 ml
 を加えた。エーテルを加え、析出物を濾取し、40 °C で 10 時間減
 圧乾燥し、目的物 15.7 g を得た。

元素分析値 ($C_{29}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:65.59 H: 6.26 N:7.91

実測値 (%) C:65.96 H: 6.00 N:7.92

正イオンESI-MS m/z: 468 [M+H]⁺

実施例3と同様に以下の実施例4の化合物を合成した。

実施例4

- 5 (2E)-N-[(1R, 2S)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 (C₂₇H₂₆N₃O₂·HCl·H₂Oとして)

- 10 計算値 (%) C:67.98 H: 6.07 N:8.81

実測値 (%) C:67.84 H: 5.90 N:8.79

正イオンFAB-MS m/z: 424 [M+H]⁺

実施例5

- 15 5-{4-[(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド三塩酸塩

- アルゴン雰囲気下、5-{4-[(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-カルボン酸 1.5 g、WSCD·HCl 0.95 g、ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.67 g にジメチルホルムアミド 10 ml を加えて均一になるまで攪拌後、トリエチルアミン 0.50 g を加えて 30 分攪拌した。次いで、2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチルアミンを 0.56 g 加え室温で 15 時間攪拌した。
- 25 反応液を水に注ぎ込み、析出した白色紛体を濾取し、水で洗浄後、クロロホルムに溶解させ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた生成物をジクロロエタン 100 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下氷冷攪拌中に 1.0 M HCl / ジエチルエーテル溶液 10 ml を加え、析出した紛体を濾取し、40℃で 10 時間減圧乾燥し、目的物 2.

0 g を得た。

元素分析値 ($C_{32}H_{33}N_7O_2S \cdot 3HCl \cdot 5H_2O$ として)

計算値 (%) C:49.33 H: 5.95 N:12.58

実測値 (%) C:49.88 H: 6.12 N:12.61

5 正イオンESI-MS m/z : 580 $[M+H]^+$

実施例5と同様にして以下の実施例6の化合物を合成した。

実施例6

5- {4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-
c] ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N
10 - [2- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] ピ
ラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩

元素分析値 ($C_{30}H_{30}N_8O_2S \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.95 H: 5.52 N:16.15

実測値 (%) C:52.18 H: 5.52 N:16.21

15 正イオンESI-MS m/z : 567 $[M+H]^+$

実施例7

5- {4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [3, 2-
b] ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N
- [2- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] ピ
20 ラジン-2-カルボキサミド

5- {4- [(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [3, 2-
b] ピリジン-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -
2-ピラジンカルボン酸 0.15 g、2- (4-メチル-1, 3-チ
アゾール-5-イル) エチルアミン 53 mg、をジメチルホルムアミ
25 ド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 75 mg、WSCD \cdot HCl 7
1 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 50 mg を加え、室温に
て3日攪拌した。水を加え酢酸エチルにて抽出し、乾燥し、濃縮した。
残さをエタノールで洗浄し、無色粉末 0.11 g を得た。

融点 224.6 °C

正イオン ESI-MS m/z : 567 $[M+H]^+$

実施例 7 と同様にして以下の実施例 8 の化合物を合成した。

実施例 8

5- { 4- [(5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ [2, 3-
5 b] ピラジン-7-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N
- [2- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] ピ
ラジン-2-カルボキサミド

正イオン FABMS m/z : 568 $[M+H]^+$

実施例 9

10 1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [(4- { 5- [2- (2-
ヒドロキシエチル) -2H-テトラゾール-5-イル] ピリジン-2
-イル } ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1H-インドール塩
酸塩

工程 1

15 アルゴン雰囲気下、1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-
3-カルボン酸 1.4 g、1- { 5- [2- (2-ヒドロキシエチル)
-2H-テトラゾール-5-イル] ピリジン-2-イル } ピペラジン
1.5 g、WSCD・HCl 1.1 g、ヒドロキシベンゾトリアゾール
0.78 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、トリエチル
20 アミン 1.17 g を加えて 60 °C で 2 日間攪拌した。反応液を水に注
ぎ込み、析出した白色粉末を濾取し、水で洗浄後、クロロホルムに溶
解させ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1)
にて精製後、エーテルにて洗浄した。

25 工程 2

得られた 1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [(4- { 5- [2-
(2-ヒドロキシエチル) -2H-テトラゾール-5-イル] ピリ
ジン-2-イル } ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1H-イン
ドールをクロロホルム 10 ml に溶解し、氷冷下 1.0 M HCl / ジ

エチルエーテル溶液を加え、析出した紛体を濾取し、乾燥し、目的物 1.29 g を得た。

正イオン F A B - M S m/z : 523 $[M+H]^+$

実施例 10

5 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - (4 - ピリジルメチル) ピラジーン - 2 - カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル }
 10 ル } ピラジーン - 2 - カルボン酸 0.2 g 、 4 - アミノメチルピリジン 52 mg 、 W S C D ・ H C 1 9 3 mg 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール 65 mg をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 98 mg を加え 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した白色紛体を濾取し、水で洗浄後、クロロホルムに溶解させ、飽和食塩水
 15 で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) にて精製後、メタノールに溶解しエーテルを加え、析出した粉末を濾取し、乾燥して目的物 0.13 g を得た。

元素分析値 ($C_{32}H_{31}N_7O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

20 計算値 (%) C:69.30 H: 5.82 N:17.68

実測値 (%) C:69.70 H: 5.87 N:17.43

実施例 10 と同様にして実施例 11 ~ 19 の化合物を合成した。

実施例 11

25 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - [2 - (4 - ピリジル) エチル] ピラジーン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{33}H_{33}N_7O_2 \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.54 H: 6.26 N:16.46

実測値 (%) C:66.68 H: 5.81 N:16.48

実施例 1 2

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- (2-チエニルメチル) ピラジン-2-カルボキサミド

5 元素分析値 ($C_{31}H_{30}N_6O_2S$ として)

計算値 (%) C:67.37 H: 5.84 N:15.21

実測値 (%) C:67.19 H: 5.55 N:14.94

実施例 1 3

10 5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [2- (2-チエニル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{32}N_6O_2S$ として)

計算値 (%) C:68.06 H: 5.71 N:14.88

実測値 (%) C:67.95 H: 5.88 N:14.48

15 実施例 1 4

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [2- (3-チエニル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{32}N_6O_2S$ として)

20 計算値 (%) C:68.06 H: 5.71 N:14.88

実測値 (%) C:67.86 H: 5.78 N:14.44

実施例 1 5

25 5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- (2-フリルメチル) ピラジン-2-カルボキサミド

元素分析値 ($C_{31}H_{30}N_6O_3$ として)

計算値 (%) C:69.65 H: 5.66 N:15.72

実測値 (%) C:69.48 H: 5.74 N:15.42

実施例 1 6

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [2- (ピペリジン-1-イル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド

正イオンESI-MS m/z : 566 $[M+H]^+$

5 実施例 17

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド

正イオンESI-MS m/z : 552 $[M+H]^+$

10 実施例 18

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] ピラジン-2-カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{37}N_7O_3 \cdot H_2O$ として)

15 計算値 (%) C:65.62 H: 6.71 N:16.74

実測値 (%) C:65.45 H: 6.48 N:16.52

実施例 19

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] ピラジン-2-カルボキサミド

20

元素分析値 ($C_{33}H_{39}N_7O_3 \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C:67.61 H: 6.79 N:16.73

実測値 (%) C:67.66 H: 6.79 N:16.54

実施例 5と同様にして実施例 20~25の化合物を合成した。

25 実施例 20

4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] -1- { 5- [(チオモルホリン-4-イル) カルボニル] ピリジン-2-イル } ピペラジン塩酸塩

元素分析値 ($C_{31}H_{33}N_5O_2S \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:61.73 H: 6.18 N:11.61

実測値 (%) C:62.01 H: 6.07 N:11.64

正イオンESI-MS m/z: 540 [M+H]⁺

実施例 2 1

- 5 6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N-(2-チエニルメチル) ニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₂H₃₁N₅O₂S·HCl·1H₂Oとして)

計算値 (%) C:63.62 H: 5.67 N:11.59

- 10 実測値 (%) C:63.63 H: 5.77 N:11.33

正イオンESI-MS m/z: 550 [M+H]⁺

実施例 2 2

- 6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N-(2-メトキシ-1-メチルエチル) ニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₁H₃₅N₅O₃·HCl·1H₂Oとして)

計算値 (%) C:64.18 H: 6.60 N:12.07

実測値 (%) C:63.96 H: 6.48 N:12.28

正イオンESI-MS m/z: 526 [M+H]⁺

- 20 実施例 2 3

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N-エチル-N-(4-ピリジルメチル) ニコチンアミド二塩酸塩

元素分析値 (C₃₆H₃₆N₆O₂·2HCl·2.5H₂Oとして)

- 25 計算値 (%) C:60.87 H: 6.28 N:12.17

実測値 (%) C:61.14 H: 6.44 N:12.38

正イオンESI-MS m/z: 573 [M+H]⁺

実施例 2 4

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール

－ 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － [2 － (4
 － メチル－ 1 , 3 － チアゾール－ 5 － イル) エチル] ニコチンアミド
 二塩酸塩

元素分析値 ($C_{33}H_{34}N_6O_2S \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

5 計算値 (%) C:56.89 H: 5.93 N:12.06

実測値 (%) C:56.90 H: 5.85 N:11.90

正イオンESI-MS m/z: 579 [M+H]⁺

実施例 25

10 6 － { 4 － [(1 , 5 － ジメチル－ 2 － フェニル－ 1 H－インドル
 － 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － [(5 － メ
 チルピラジン－ 2 － イル) メチル] ニコチンアミド二塩酸塩

元素分析値 ($C_{33}H_{33}N_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:59.28 H: 5.88 N:14.66

実測値 (%) C:59.58 H: 5.94 N:14.78

15 正イオンESI-MS m/z: 560 [M+H]⁺

実施例 9 と同様にして実施例 26 の化合物を合成した。

実施例 26

20 1 , 5 － ジメチル－ 2 － フェニル－ 3 － [{ 4 － [5 － (2 － メチル
 － 2 H－テトラゾール－ 5 － イル) ピリジン－ 2 － イル] ピペラジン
 － 1 － イル} カルボニル] － 1 H－インドル

元素分析値 ($C_{28}H_{28}N_8O \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:67.66 H: 5.78 N:22.54

実測値 (%) C:67.72 H: 5.81 N:22.09

正イオンFAB-MS m/z: 492 [M]⁺

25 実施例 5 と同様にして以下の実施例 27 の化合物を合成した。

実施例 27

5 － { 4 － [(1 － メチル－ 2 － フェニル－ 1 H－ピロロ [2 , 3 －
 b] ピリジン－ 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N
 － [2 － (4 － メチル－ 1 , 3 － チアゾール－ 5 － イル) エチル] ピ

ラジーン-2-カルボキサミド二塩酸塩

元素分析値 ($C_{30}H_{30}N_8O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.33 H: 5.37 N:16.57

実測値 (%) C:53.14 H: 5.56 N:16.20

5 実施例3と同様にして以下の実施例28~30の化合物を合成した。

実施例28

5-メチル-6-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1
H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイ
ル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5
10 -g]イソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{28}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.46 H: 5.58 N:8.30

実測値 (%) C:66.32 H: 5.69 N:8.82

正イオンESI-MS m/z: 452 [M+H]⁺

15 実施例29

1-{1-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピ
ロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル] ピ
ペリジン-4-イル}-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー
ル-2-オン塩酸塩

20 元素分析値 ($C_{29}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:63.32 H: 5.86 N:12.73

実測値 (%) C:63.93 H: 5.58 N:12.30

正イオンESI-MS m/z: 478 [M+H]⁺

実施例30

25 (2E)-N-{ [4-(4-フルオロベンジル) モルホリン-2-
イル]-メチル}-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インド
ール-3-イル) アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{30}H_{30}N_3O_2F \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:64.80 H: 6.34 N:7.56

実測値 (%) C:65.18 H: 6.24 N:7.61

実施例 10 と同様にして実施例 31 及び 32 の化合物を合成した。

実施例 31

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
5-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N- [3- (1
H-イミダゾール-1-イル) プロピル] ピラジン-2-カルボキサ
ミド

元素分析値 (C₃₂H₃₄N₈O₂として)

計算値 (%) C:68.00 H: 6.15 N:20.25

10 実測値 (%) C:68.31 H: 6.09 N:19.91

正イオンESI-MS m/z: 563 [M+H]⁺

実施例 32

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
15-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N- [(3, 5
-ジメチルイソキサゾール-4-イル) メチル] ピラジン-2-カル
ボキサミド

元素分析値 (C₃₂H₃₃N₇O₃として)

計算値 (%) C:67.90 H: 6.01 N:17.29

実測値 (%) C:68.19 H: 5.90 N:17.40

20 正イオンMS m/z: 564 [M+H]⁺

実施例 9 工程 1 と同様にして以下の実施例 33 ~ 35 の化合物を合
成した。

実施例 33

1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [{ 4- [5- (1H-テト
25-ラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-イル }
カルボニル] -1H-インドール

元素分析値 (C₂₇H₂₆N₈O·0.4H₂Oとして)

計算値 (%) C:66.76 H: 5.56 N:23.07

実測値 (%) C:67.27 H: 5.59 N:22.68

正イオン F A B - M S m/z : 478 [M]⁺

実施例 34

1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [{ 4- [5- (1-メチル
-1H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] ピペラジン
5 -1-イル} カルボニル] -1H-インドール

正イオン F A B - M S m/z : 492 [M]⁺

実施例 35

1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [{ 4- [5- (2-イソプ
チル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] ピペラ
10 ジン-1-イル} カルボニル] -1H-インドール

正イオン F A B - M S m/z : 535 [M+H]⁺

実施例 9 と同様にして以下の実施例 36 ~ 37 の化合物を合成した。

実施例 36

1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [{ 4- [5- (2-シクロ
15 ヘキシルメチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-2-イ
ル] ピペラジン-1-イル} カルボニル] -1H-インドール塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 575 [M+H]⁺

実施例 37

1, 5-ジメチル-2-フェニル-3- [{ 4- [5- (2-ジエチ
20 ルアミノエチル-2H-テトラゾール-5-イル) ピリジン-2-イ
ル] ピペラジン-1-イル} カルボニル] -1H-インドール塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 578 [M+H]⁺

実施例 5 と同様にして以下の実施例 38 ~ 61 の化合物を合成した。

実施例 38

25 6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N-シクロヘキ
シル-N-メチルニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₄H₃₉N₅O₂·HCl·H₂Oとして)

計算値 (%) C:67.59 H:7.01 N:11.59

実測値 (%) C:67.34 H: 6.98 N:11.22

正イオン F A B - M S m/z: 550 [M+H]⁺

実施例 39

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
5 - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - ヒド
ロキシエチル) - N - メチルニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 512 [M+H]⁺

実施例 40

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
10 - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ビス (2
- ヒドロキシエチル) ニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 542 [M+H]⁺

実施例 41

[1 - { [6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H -
15 インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピリジ
ン - 3 - イル] カルボニル } ピペリジン - 2 - イル] メタノール塩酸
塩

正イオン F A B - M S m/z: 552 [M+H]⁺

実施例 42

20 1 - { [6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピリジン
- 3 - イル] カルボニル } ピペリジン - 3 - オール塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 538 [M+H]⁺

実施例 43

25 1 - { [6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピリジン
- 3 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 538 [M+H]⁺

実施例 44

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [(2 S) - ピロリジン - 2 - イルメチル] ニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 5 3 7 [M+H]⁺

5 実施例 4 5

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 5 1 2 [M+H]⁺

10 実施例 4 6

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] ニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z: 5 2 8 [M+H]⁺

15 実施例 4 7

{ (2 S) - 1 - [(6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピリジン - 3 - イル) カルボニル] ピロリジン - 2 - イル } メチルアミン塩酸塩

20 正イオン F A B - M S m/z: 5 3 7 [M+H]⁺

実施例 4 8

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

25 正イオン E S I - M S m/z: 5 6 1 [M]⁺

実施例 4 9

5 - { 4 - [(5 - メチル - 6 - フェニル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 7 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピラジン -

2-カルボキサミド塩酸塩

正イオンESI-MS m/z : 568 $[M]^+$

実施例 50

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
5 -3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N- [2- (ジ
メチルアミノ) エチル] ニコチンアミド塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 525 $[M+H]^+$

実施例 51

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
10 -3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N- [3- (ジ
メチルアミノ) プロピル] ニコチンアミド二塩酸塩

元素分析値 ($C_{32}H_{38}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:58.53 H: 6.91 N:12.80

実測値 (%) C:58.56 H: 7.06 N:12.49

15 正イオンFAB-MS m/z : 539 $[M+H]^+$

実施例 52

4- { [6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-イ
ンドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} ピリジン
-3-イル] カルボニル} モルホリン塩酸塩

20 元素分析値 ($C_{31}H_{33}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:62.46 H: 6.43 N:11.75

実測値 (%) C:62.98 H: 6.37 N:11.26

正イオンFAB-MS m/z : 524 $[M+H]^+$

実施例 53

25 6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} -N- [2- (1-
メチルピロリジン-2-イル) エチル] ニコチンアミド塩酸塩

正イオンFAB-MS m/z : 565 $[M+H]^+$

実施例 54

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フリ
ルメチル) ニコチンアミド塩酸塩

正イオン F A B - M S m/z : 5 3 3 $[M]^+$

5 実施例 5 5

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - メト
キシエチル) ニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{30}H_{33}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

10 計算値 (%) C:62.65 H: 6.48 N:12.18

実測値 (%) C:62.37 H: 6.37 N:11.98

正イオン F A B - M S m/z : 5 1 2 $[M+H]^+$

実施例 5 6

15 6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - ブチルニコ
チンアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{31}H_{35}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:64.96 H: 6.86 N:12.22

実測値 (%) C:65.18 H: 6.70 N:12.26

20 正イオン F A B - M S m/z : 5 1 0 $[M+H]^+$

実施例 5 7

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - フェ
ノキシエチル) ニコチンアミド塩酸塩

25 元素分析値 ($C_{35}H_{35}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:65.98 H: 6.17 N:10.99

実測値 (%) C:65.91 H: 6.07 N:10.88

正イオン F A B - M S m/z : 5 7 4 $[M+H]^+$

実施例 5 8

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) ニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{33}H_{37}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

5 計算値 (%) C:62.60 H: 6.84 N:11.06

実測値 (%) C:62.81 H: 6.56 N:10.75

正イオンFAB-MS m/z: 551 [M]⁺

実施例 59

10 6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- (2-メトキシエチル) -N-メチルニコチンアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{31}H_{35}N_5O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:64.18 H: 6.60 N:12.07

実測値 (%) C:64.20 H: 6.41 N:11.99

15 正イオンFAB-MS m/z: 526 [M+H]⁺

実施例 60

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- (2-ヒドロキシエチル) -N-ベンジルニコチンアミド塩酸塩

20 正イオンFAB-MS m/z: 588 [M+H]⁺

実施例 61

6- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N, N-ビス (2-メトキシエチル) ニコチンアミド塩酸塩

25 元素分析値 ($C_{33}H_{39}N_5O_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:64.43 H: 6.72 N:11.38

実測値 (%) C:64.06 H: 6.61 N:11.30

正イオンFAB-MS m/z: 569 [M]⁺

実施例 10と同様にして以下の実施例 62~90の化合物を合成し

た。

実施例 6 2

6 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - シクロヘキシルニコチンアミド

元素分析値 (C₃₃H₃₇N₅O₂・0.6H₂Oとして)

計算値 (%) C:72.53 H: 7.05 N:12.81

実測値 (%) C:72.39 H: 6.91 N:12.71

正イオン F A B - M S m/z: 536 [M+H]⁺

10 実施例 6 3

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメチル - ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₆O₂として)

15 計算値 (%) C:69.68 H: 6.27 N:17.41

実測値 (%) C:69.41 H: 6.34 N:17.15

正イオン F A B - M S m/z: 483 [M+H]⁺

実施例 6 4

20 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 (C₂₈H₃₀N₆O₃・0.7H₂Oとして)

計算値 (%) C:65.79 H: 6.19 N:16.44

実測値 (%) C:65.89 H: 6.30 N:16.01

25 正イオン F A B - M S m/z: 499 [M+H]⁺

実施例 6 5

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (2 - メトキシエチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{29}H_{32}N_6O_3 \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.55 H: 6.39 N:16.06

実測値 (%) C:66.94 H: 6.43 N:15.56

正イオン F A B - M S m/z: 513 [M+H]⁺

5 実施例 6 6

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピラジーン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{31}H_{34}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ として)

10 計算値 (%) C:67.99 H: 6.44 N:15.35

実測値 (%) C:68.22 H: 6.56 N:14.87

正イオン F A B - M S m/z: 539 [M+H]⁺

実施例 6 7

15 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) ピラジーン - 2 - カルボキサミド

正イオン F A B - M S m/z: 527 [M+H]⁺

実施例 6 8

20 2 - [1 - { [5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } ピラジーン - 2 - イル] カルボニル } ピペリジーン - 2 - イル] エタノール

正イオン F A B - M S m/z: 567 [M+H]⁺

実施例 6 9

25 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラジーン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{28}H_{27}F_3N_6O_2$ として)

計算値 (%) C:62.68 H: 5.07 N:15.66

実測値 (%) C:62.59 H: 5.16 N:15.33

正イオン F A B - M S m/z : 537 $[M+H]^+$

実施例 7 0

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [3 - (1
5 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ニコチンアミド

正イオン E S I - M S m/z : 562 $[M+H]^+$

実施例 7 1

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (3 - ピリ
10 ジルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

正イオン E S I - M S m/z : 546 $[M+H]^+$

実施例 7 2

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (3
15 - ピリジル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{33}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:69.70 H: 6.03 N:17.24

実測値 (%) C:69.89 H: 6.00 N:17.21

正イオン E S I - M S m/z : 560 $[M+H]^+$

20 実施例 7 3

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (1
H - ピロール - 1 - イル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.25H_2O$ として)

25 計算値 (%) C:69.61 H: 6.12 N:17.76

実測値 (%) C:69.50 H: 6.14 N:17.58

正イオン E S I - M S m/z : 548 $[M+H]^+$

実施例 7 4

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール

－ 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － [3 － (1
H－ピロール－ 1 － イル) プロピル] ピラジン－ 2 － カルボキサミド
元素分析値 ($C_{33}H_{35}N_7O_2 \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 (%) C:70.12 H: 6.31 N:17.34

5 実測値 (%) C:70.10 H: 6.34 N:17.23

正イオンESI－MS m/z: 562 [M+H]⁺

実施例 7 5

5 － { 4 － [(1 , 5－ジメチル－ 2－フェニル－ 1 H－インドール
－ 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － (2－ピリ
10 ジルメチル) ピラジン－ 2 － カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{31}N_7O_2$ として)

計算値 (%) C:70.44 H: 5.73 N:17.97

実測値 (%) C:70.18 H: 5.89 N:17.65

正イオンFAB－MS m/z: 546 [M+H]⁺

15 実施例 7 6

5 － { 4 － [(1 , 5－ジメチル－ 2－フェニル－ 1 H－インドール
－ 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － [2 － (2
－ピリジル) エチル] ピラジン－ 2 － カルボキサミド

元素分析値 ($C_{33}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

20 計算値 (%) C:70.14 H: 5.99 N:17.35

実測値 (%) C:70.25 H: 5.98 N:17.28

正イオンFAB－MS m/z: 560 [M+H]⁺

実施例 7 7

5 － { 4 － [(1 , 5－ジメチル－ 2－フェニル－ 1 H－インドール
25 － 3 － イル) カルボニル] ピペラジン－ 1 － イル} － N － (2－フェ
ニルエチル) ピラジン－ 2 － カルボキサミド

元素分析値 ($C_{34}H_{34}N_6O_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:72.40 H: 6.18 N:14.90

実測値 (%) C:72.69 H: 6.14 N:14.87

正イオン F A B - M S m/z : 559 $[M+H]^+$

実施例 78

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (4
5 - メトキシフェニル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{35}H_{36}N_6O_3 \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:70.76 H: 6.21 N:14.15

実測値 (%) C:70.94 H: 6.17 N:14.06

正イオン F A B - M S m/z : 589 $[M+H]^+$

10 実施例 79

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [3 - (3
- ピリジル) プロピル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{34}H_{35}N_7O_2$ として)

15 計算値 (%) C:71.18 H: 6.15 N:17.09

実測値 (%) C:71.14 H: 6.17 N:17.12

実施例 80

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (4 -
20 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピラジン - 2 - カル
ボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{33}N_7O_2S \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C:65.79 H: 5.78 N:16.78

実測値 (%) C:65.77 H: 5.70 N:16.66

25 実施例 81

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [(5 - メチ
ルピラジン - 2 - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{32}H_{32}N_8O_2 \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C:68.01 H: 5.80 N:19.83

実測値 (%) C:67.98 H: 5.90 N:19.53

実施例 8 2

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
5 - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (1 -
メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキ
サミド

正イオン E S I - M S m/z: 562 [M+H]⁺

実施例 8 3

10 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (4
- ヒドロキシフェニル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 (C₃₄H₃₄N₆O₃として)

計算値 (%) C:71.06 H: 5.96 N:14.62

15 実測値 (%) C:70.95 H: 6.03 N:14.73

正イオン F A B - M S m/z: 575 [M+H]⁺

実施例 8 4

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (ピラジン
20 - 2 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 (C₃₁H₃₀N₈O₂として)

計算値 (%) C:68.11 H: 5.53 N:20.50

実測値 (%) C:68.52 H: 5.76 N:20.10

正イオン F A B - M S m/z: 547 [M+H]⁺

25 実施例 8 5

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - (ピリミジ
ン - 2 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 (C₃₁H₃₀N₈O₂・0.2H₂Oとして)

計算値 (%) C:67.67 H: 5.57 N:20.36

実測値 (%) C:67.84 H: 5.59 N:19.99

正イオン F A B - M S m/z : 547 $[M+H]^+$

実施例 8 6

- 5 5 - { 4 - [(1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 -
b] ピリジン - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N
- [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ピラジン - 2
- カルボキサミド

元素分析値 ($C_{30}H_{31}N_9O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

- 10 計算値 (%) C:64.50 H: 5.77 N:22.57

実測値 (%) C:64.60 H: 5.63 N:22.49

実施例 8 7

- 5 - { 4 - [(1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 -
b] ピリジン - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N
15 - [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピ
ラジン - 2 - カルボキサミド

元素分析値 ($C_{30}H_{30}N_8O_2S \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:62.98 H: 5.39 N:19.59

実測値 (%) C:63.26 H: 5.38 N:19.36

20 実施例 8 8

- 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (2
- アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) エチル] ピラジン - 2 -
カルボキサミド

- 25 正イオン E S I - M S m/z : 581 $[M+H]^+$

実施例 8 9

- 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール
- 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (3 ,
5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) エチル] ピラジン - 2 - カ

ルボキサミド

正イオンESI-MS m/z : 578 $[M+H]^+$

実施例 90

5- { 4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール
5-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル } -N- [(5-エ
トキシカルボニルメチル) 1, 3-チアゾール-2-イル] ピラジン
-2-カルボキサミド

正イオンESI-MS m/z : 634 $[M+H]^+$

10 実施例 2 と同様にして以下の実施例 91 ~ 100 の化合物を合成し
た。

実施例 91

(2E)-N-(2-フルオロベンジル)-3-(1-メチル-2-
フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

元素分析値 ($C_{25}H_{21}FN_2O$ として)

15 計算値 (%) C:78.10 H: 5.51 N: 7.29

実測値 (%) C:77.91 H: 5.57 N: 7.24

実施例 92

(2E)-N-(3-フルオロベンジル)-3-(1-メチル-2-
フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

20 元素分析値 ($C_{25}H_{21}FN_2O$ として)

計算値 (%) C:78.10 H: 5.51 N: 7.29

実測値 (%) C:78.14 H: 5.60 N: 7.16

実施例 93

25 (2E)-N-(4-フルオロベンジル)-3-(1-メチル-2-
フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

元素分析値 ($C_{25}H_{21}FN_2O$ として)

計算値 (%) C:78.10 H: 5.51 N: 7.29

実測値 (%) C:78.11 H: 5.68 N: 7.29

実施例 94

(2E) - N - (2-メチルベンジル) - 3 - (1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

元素分析値 ($C_{26}H_{24}N_2O$ として)

計算値 (%) C:82.07 H: 6.36 N: 7.36

5 実測値 (%) C:82.11 H: 6.44 N: 7.35

実施例 9 5

(2E) - N - (3-メチルベンジル) - 3 - (1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

元素分析値 ($C_{26}H_{24}N_2O$ として)

10 計算値 (%) C:82.07 H: 6.36 N: 7.36

実測値 (%) C:82.19 H: 6.43 N: 7.35

実施例 9 6

(2E) - N - (4-メチルベンジル) - 3 - (1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

15 元素分析値 ($C_{26}H_{24}N_2O$ として)

計算値 (%) C:82.07 H: 6.36 N: 7.36

実測値 (%) C:81.66 H: 6.40 N: 7.33

実施例 9 7

20 (2E) - N - [(1R, 2S) - 2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] - 3 - (1-メチル-2-フェニル-5, 6-メチレンジオキシ-1H-インドール-3-イル) アクリルアミド

正イオン F A B - M S m/z: 452 [M]⁺

実施例 9 8

25 1 - [(2E) - 3 - (1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル] - 4 - (4-メトキシフェニル) ピペラジン

元素分析値 ($C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:72.86 H: 6.33 N:12.14

実測値 (%) C:72.47 H: 6.07 N:12.38

正イオンESI-MS m/z: 453 [M+H]⁺

実施例 99

(2E)-N-[(1R, 2S)-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ
5 -1H-インデン-1-イル]-3-(1-メチル-2-フェニル-
5, 6-メチレンジオキシ-1H-インドール-3-イル) アクリル
アミド

元素分析値 (C₂₉H₂₆N₂O₄・0.5H₂Oとして)

計算値 (%) C:73.25 H: 5.72 N:5.89

10 実測値 (%) C:73.20 H: 5.84 N:5.59

正イオンESI-MS m/z: 467 [M+H]⁺

実施例 100

(2E)-N-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-2-
フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) アクリル
15 アミド

元素分析値 (C₂₄H₂₁N₃O₂として)

計算値 (%) C:75.18 H: 5.52 N:10.96

実測値 (%) C:74.69 H: 5.66 N:10.84

正イオンESI-MS m/z: 384 [M+H]⁺

20 実施例 3 と同様にして以下の実施例 101 ~ 109 の化合物を合成
した。

実施例 101

(2E)-N-{[4-(4-フルオロベンジル) モルホリン-2-
イル] メチル}-3-(1-メチル-2-フェニル-5-メトキシ
25 -1H-インドール-3-イル) アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₁H₃₂FN₃O₃・HCl・1.5H₂Oとして)

計算値 (%) C:64.52 H: 6.29 N: 7.28

実測値 (%) C:64.70 H: 6.41 N: 7.31

実施例 102

(2E) - N - { [4 - (4 - フルオロベンジル) モルホリン - 2 -
 イル -] メチル } - 3 - (1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H -
 インドール - 3 - イル) アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₁H₃₂FN₃O₂・HCl・2.5H₂Oとして)

5 計算値 (%) C:64.30 H: 6.61 N: 7.26

実測値 (%) C:64.36 H: 6.21 N: 7.34

実施例 103

(2E) - N - { [4 - (4 - フルオロベンジル) モルホリン - 2 -
 イル -] メチル } - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 5 - フルオロ
 10 - 1 H - インドール - 3 - イル) アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 (C₃₀H₂₉F₂N₃O₂・HCl・0.75H₂Oとして)

計算値 (%) C:65.33 H: 5.75 N: 7.62

実測値 (%) C:65.05 H: 5.48 N: 8.16

実施例 104

15 2 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 1 , 2 , 3 ,
 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 (C₂₆H₂₃N₃O・HClとして)

計算値 (%) C:72.63 H: 5.63 N:9.77

20 実測値 (%) C:72.13 H: 5.71 N:9.19

正イオン ESI - MS m/z: 394 [M+H]⁺

実施例 105

1 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 4 - (4 - ピ
 25 ラジン - 2 - イル) ピペラジン三塩酸塩

元素分析値 (C₂₅H₂₄N₆O・3HClとして)

計算値 (%) C:56.24 H: 5.10 N:15.74

実測値 (%) C:56.28 H: 5.58 N:15.26

正イオン ESI - MS m/z: 425 [M+H]⁺

実施例 106

8 - [(2E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 2 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン塩酸塩

5 元素分析値 ($C_{30}H_{29}N_5O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C: 65.99 H: 5.91 N: 12.83

実測値 (%) C: 66.22 H: 5.66 N: 12.18

正イオン ESI-MS m/z: 492 [M+H]⁺

実施例 107

10 (2E) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド塩酸塩

元素分析値 ($C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C: 64.52 H: 6.25 N: 8.68

15 実測値 (%) C: 65.96 H: 6.66 N: 8.08

正イオン ESI-MS m/z: 412 [M+H]⁺

実施例 108

1 - [(2E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 4 - フェニル
20 ピペリジン - 4 - オール塩酸塩

元素分析値 ($C_{28}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C: 68.35 H: 6.15 N: 8.54

実測値 (%) C: 68.71 H: 6.20 N: 8.06

正イオン ESI-MS m/z: 438 [M+H]⁺

25 実施例 109

2 - [(2E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6, 7 - ジメ
トキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{28}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.67 H: 5.91 N:8.33

実測値 (%) C:66.63 H: 5.91 N:8.37

正イオンESI-MS m/z: 454 [M+H]⁺

実施例 110

5 (2E)-N-メチル-N-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドル-3-イル]アクリルアミド

(2E)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-インドル-3-イル]アクリル酸 30 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、PS (ポリスチレン)-カルボジイミド (0.88 mmol/g) 174 mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 21 mg を加え、30 分間攪拌した。次いで α-[2-(メチルアミノ)エチル]ベンジルアルコール 19 mg を加え終夜攪拌した。反応溶液に PS-トリスアミン (4.50 mmol/g) 100 mg を加え、
15 さらに 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残さを LC-MS にて精製し、目的物 29 mg を得た。

正イオンESI-MS m/z: 443 [M+H]⁺

実施例 110 と同様にして以下の実施例 111 ~ 119 の化合物を合成した。

20 実施例 111

(2E)-N-メチル-N-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-(1-メチル-2-フェニル-7-メトキシ-1H-インドル-3-イル)アクリルアミド

正イオンESI-MS m/z: 455 [M+H]⁺

25 実施例 112

(2E)-N-メチル-N-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-3-[1-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1H-インドル-3-イル]アクリルアミド

正イオンESI-MS m/z: 469 [M+H]⁺

実施例 1 1 3

(2 E) - N - [(1 R, 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 3 - [1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] アクリルアミド

正イオン ESI-MS m/z: 453 [M+H]⁺

実施例 1 1 4

2 - { (2 E) - 3 - [1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] プロパー 2 - エノイル } - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン

正イオン ESI-MS m/z: 483 [M+H]⁺

実施例 1 1 5

(2 E) - N - メチル - N - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 3 - [1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] アクリルアミド

正イオン ESI-MS m/z: 499 [M+H]⁺

実施例 1 1 6

(2 E) - N - (4 - ヒドロキシブチル) - N - ベンジル - 3 - [1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] アクリルアミド

正イオン ESI-MS m/z: 483 [M+H]⁺

実施例 1 1 7

2 - { (2 E) - 3 - [1 - メチル - 2 - フェニル - (5, 6 - メチレンジオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] プロパー 2 - エノイル } - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン

正イオン ESI-MS m/z: 483 [M+H]⁺

実施例 1 1 8

(2E) - N - メチル - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 3 - [1 - メチル - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] アクリルアミド

正イオンESI-MS m/z : 455 $[M+H]^+$

5 実施例 119

(2E) - N - メチル - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 3 - [1 - メチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - インドール - 3 - イル] アクリルアミド

正イオンESI-MS m/z : 455 $[M+H]^+$

10 実施例 5 と同様にして実施例 120 の化合物を合成した。

実施例 120

6 - {4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル} - N, N - ジメチルニコチンアミド塩酸塩

15 元素分析値 ($C_{29}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.09 H: 6.31 N:13.29

実測値 (%) C:66.29 H: 6.42 N:12.95

正イオンESI-MS m/z : 482 $[M+H]^+$

実施例 9 工程 1 と同様にして実施例 121 の化合物を合成した。

20 実施例 121

N - [5 - {4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル} ピラジーン - 2 - イル] アセトアミド

元素分析値 ($C_{27}H_{28}N_6O_2$ として)

25 計算値 (%) C:64.80 H: 6.34 N:7.56

実測値 (%) C:65.18 H: 6.24 N:7.61

正イオンFABMS m/z : 469 $[M+H]^+$

実施例 110 と同様にして実施例 122 の化合物を合成した。

実施例 122

(2E) - N - メチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド

正イオンESI-MS m/z: 389 [M+H]⁺

- 5 実施例3と同様にして実施例123の化合物を合成した。

実施例123

2 - [(2E) - 3 - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) プロパー2 - エノイル] - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

- 10 元素分析値 (C₂₉H₂₉N₃O₃·HCl·0.5H₂Oとして)

計算値 (%) C:67.89 H:6.09 N:8.19

実測値 (%) C:67.73 H:6.02 N:8.18

正イオンFAB-MS m/z: 468 [M+H]⁺

実施例124

- 15 { 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [(2E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) プロパー2 - エノイル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル }

酢酸

- 1 - カルボキシメチル - 6, 7 - ジメトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 9H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル 100 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、Wangレジン (2.53 mmol/g) 100 mg とジイソプロピルカルボジイミド 0.15 ml とジメチルアミノピリジン 12 mg を加え、5 時間攪拌した。吸引濾過した後、ジメチルホルムアミド 4 ml で5 20 回レジンを洗浄した。続いて、20% ピペリジン / ジメチルホルムアミド溶液 4 ml を加え、20 分攪拌した。吸引濾過した後、ジメチルホルムアミド 4 ml でレジンを3回洗浄した。ジメチルホルムアミド 3 ml を加え、ジイソプロピルカルボジイミド 0.15 ml およびヒドロキシベンズトリアゾール 135 mg と (2E) - 3 - [1 - メチル

ー 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル] アクリル酸 30 mg を加え、5 時間攪拌した。吸引濾過した後、ジメチルホルムアミド 4 ml でレジンを 3 回洗浄した。トリフルオロ酢酸 2 ml を加え 2 時間攪拌した。反応液を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮した。

5 得られた残さを LC - MS にて精製し、目的物 32 mg を得た。

正イオン ESI - MS m/z : 512 $[M+H]^+$

実施例 110 と同様にして実施例 125 ~ 127 の化合物を合成した。

実施例 125

10 N - ベンジル - N - [(5 - { 4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ 酢酸 エチル エステル

正イオン ESI - MS m/z : 631 $[M+H]^+$

実施例 126

15 2 - { N - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] アミノ } - 1 - シクロペンタンカルボン酸 エチル エステル

正イオン ESI - MS m/z : 418 $[M+H]^+$

実施例 127

20 2 - { N - [(5 - { 4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 1 - シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

正イオン ESI - MS m/z : 609 $[M+H]^+$

実施例 3 と同様にして実施例 128 の化合物を合成した。

25 実施例 128

2 - [(2 E) - 3 - (5 - メチル - 6 - フェニル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{27}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ として)

計算値 (%) C:65.45 H:5.59 N:11.31

実測値 (%) C:65.48 H:5.61 N:11.34

正イオンESI-MS m/z: 454 [M]⁺

実施例110と同様にして実施例129の化合物を合成した。

5 実施例129

2- {N- [(5- {4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} ピラジン-2-イル) カルボニル] アミノ} -1-シクロペンタンカルボン酸エチルエステル

10 正イオンESI-MS m/z: 595 [M+H]⁺

実施例3と同様にして実施例130、131の化合物を合成した。

実施例130

2- [(2E) -3- (1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル] -6, 7-ジメ

15 トキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 (C₂₈H₂₇N₃O₃·HCl·2H₂Oとして)

計算値 (%) C:63.93 H:6.13 N:7.99

実測値 (%) C:63.82 H:6.65 N:8.04

正イオンESI-MS m/z: 453 [M]⁺

20 実施例131

2- { (2E) -3- [1-メチル-2- (3, 4-ジメトキシフェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル] プロパー-2-エノイル} -6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

25 元素分析値 (C₃₀H₃₁N₃O₅·HCl·2H₂Oとして)

計算値 (%) C:61.48 H:6.19 N:7.17

実測値 (%) C:61.43 H:6.12 N:7.08

正イオンESI-MS m/z: 513 [M]⁺

実施例125と同様にして実施例132の化合物を合成した。

実施例 1 3 2

N-メチル-N-[(5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)カルボニル]-(S)-フェニルアラニン

5 正イオンESI-MS m/z: 617 [M+H]⁺

実施例 3 と同様にして実施例 1 3 3 の化合物を合成した。

実施例 1 3 3

{6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}

10 酢酸メチルエステル塩酸塩

元素分析値 (C₃₁H₃₁N₃O₅·HCl·0.75H₂Oとして)

計算値 (%) C:64.69 H:5.87 N:7.30

実測値 (%) C:64.93 H:6.18 N:7.26

15 正イオンESI-MS m/z: 525 [M]⁺

実施例 1 3 3 の化合物をアルカリ加水分解し、4 N. 塩酸/酢酸エチルにて塩酸塩とし実施例 1 3 4 の化合物を合成した。

実施例 1 3 4

{6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}

20 酢酸塩酸塩

元素分析値 (C₃₀H₂₉N₃O₅·HCl·H₂Oとして)

計算値 (%) C:63.66 H:5.70 N:7.42

25 実測値 (%) C:63.98 H:5.94 N:7.14

正イオンESI-MS m/z: 511 [M]⁺

実施例 3 と同様にして実施例 1 3 5、1 3 6 の化合物を合成した。

実施例 1 3 5

2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(4-ピリジル)-1H-}

ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}プロパー2-エノイル}-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン二塩酸塩

元素分析値 ($C_{27}H_{26}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ として)

5 計算値 (%) C:59.85 H:5.51 N:10.33

実測値 (%) C:59.94 H:5.66 N:10.03

実施例 136

2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)プロパー2-エノイル]-6,7-ジメ
10 トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{28}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:67.39 H:5.86 N:8.42

実測値 (%) C:67.11 H:5.87 N:8.33

正イオン ESI-MS m/z: 453 [M]⁺

15 実施例 137

N-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー2-エノイル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]アミノ酢酸

2-(2-チエニル)エチルアミン 20 mg をアセトニトリル 2 ml
20 に溶解し、ブromo酢酸 tert-ブチルエステル 63 mg およびトリ
エチルアミン 50 mg 加え、14時間攪拌した。反応液に4-ベンジ
ルオキシベンズアルデヒドポリスチレンレジン (2.81 mmol/g)
100 mg を加え、さらに8時間攪拌した。反応液を吸引濾過し、
濾液を減圧濃縮した。これを、ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、
25 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
塩酸塩 25 mg とヒドロキシベンズトリアゾール 17 mg および (2
E)-3-[1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]
アクリル酸 30 mg を加え、14時間攪拌した。
反応液を減圧濃縮し、これにトリフルオロ酢酸 2 ml 加え、12時間

攪拌した。再び減圧濃縮して、得られた残さをLC-MSにて精製し、目的物18mgを得た。

正イオンESI-MS m/z: 446 [M+H]⁺

実施例138

5 6, 7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン二塩酸塩

実施例3と同様にして得られた6, 7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-{1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン150mgのテトラヒドロフラン溶液1mlへ、室温で1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオライドを2.1ml加えた。3時間還流後、1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオライド テトラヒドロフラン溶液を
15 1.5ml追加し、さらに13.5時間加熱還流した。反応液に水を入れ酢酸エチルで抽出し、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた生成物をジエチルエーテル、メタノールで洗浄し、白色粉体を52mg得た。その白色粉体をクロロホルム2mlに溶解し、室温攪拌中に4.0MHCl/酢酸エチル溶液0.031mlを
20 加えた。反応液を濃縮し得られた生成物をジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、白色粉体を45mg得た。

元素分析値 (C₂₇H₂₅N₃O₃・2HCl・2.2H₂Oとして)

計算値(%) C:58.74 H:5.73 N:7.61

実測値(%) C:58.67 H:5.58 N:7.50

25 実施例3と同様にして実施例139、140の化合物を合成した。

実施例139

2-[(2E)-3-(1-メトキシメチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{29}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl$ として)

計算値 (%) C:66.98 H:5.81 N:8.08

実測値 (%) C:67.09 H:5.91 N:8.05

実施例 140

5 2-[(2E)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイ
ル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ
リン塩酸塩

元素分析値 ($C_{28}H_{26}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

10 計算値 (%) C:63.94 H:5.56 N:7.99

実測値 (%) C:64.00 H:5.55 N:8.04

実施例 110 と同様にして実施例 141 ~ 143 の化合物を合成した。

実施例 141

15 4-アセチル-1-[(2E)-3-[1,5-ジメチル-2-(4-
カルボメトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル]プロパー-2-
エノイル]-4-フェニルピペリジン

正イオン ESI-MS m/z: 535 [M+H]⁺

実施例 142

20 2-[(2E)-3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシ
フェニル)-1H-インドール-3-イル]プロパー-2-エノイル]-
6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

正イオン ESI-MS m/z: 525 [M+H]⁺

実施例 143

25 (2E)-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-
3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシフェニル)-1H-
インドール-3-イル]アクリルアミド

正イオン ESI-MS m/z: 460 [M+H]⁺

実施例 5 と同様にして実施例 144、145 の化合物を合成した。

実施例 144

5 - { 4 - [(5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピラジーン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

5 正イオン F A B - M S m/z: 6 4 4 [M+H]⁺

実施例 1 4 5

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] ピラジーン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

10 正イオン F A B - M S m/z: 5 7 5 [M+H]⁺

実施例 1 1 0 と同様にして得られた化合物をアルカリ加水分解し実施例 1 4 6 の化合物を合成した。

実施例 1 4 6

15 4 - { 3 - [3 - (4 - アセチル - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] - 1 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - イル } 安息香酸

正イオン E S I - M S m/z: 5 2 1 [M+H]⁺

実施例 5 と同様にして実施例 1 4 7 の化合物を合成した。

実施例 1 4 7

20 5 - { 4 - [(5 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル) カルボニル] ピペラジーン - 1 - イル } - N - [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピラジーン - 2 - カルボキサミド二塩酸塩

元素分析値 (C₃₁H₃₀FN₇O₂S·2HCl·3.5H₂Oとして)

25 計算値 (%) C:51.74 H:5.46 N:13.62

実測値 (%) C:51.75 H:5.81 N:13.59

実施例 5 と同様にして実施例 1 4 8 の化合物を合成した。

実施例 1 4 8

5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 ,

3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド三塩酸塩

元素分析値 ($C_{31}H_{32}N_8O_2S \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ として)

5 計算値 (%) C:46.65 H:5.93 N:14.04

実測値 (%) C:46.73 H:5.85 N:13.98

正イオンESI-MS m/z: 580 [M]⁺

実施例3と同様にして実施例149の化合物を合成した。

実施例149

10 2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル}-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

元素分析値 ($C_{29}H_{27}N_3O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

15 計算値 (%) C:63.10 H:5.48 N:7.62

実測値 (%) C:63.11 H:5.39 N:7.69

実施例5と同様にして実施例150の化合物を合成した。

実施例150

20 5-{4-[(5-クロロ-1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)エチル]ピラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩

正イオンESI-MS m/z: 600 [M+H]⁺

実施例5と同様にして得られた化合物をアルカリ加水分解し実施例1

25 51の化合物を合成した。

実施例151

N-{[5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル]カルボニル}-(S)-フェニルアラニン

元素分析値 ($C_{35}H_{34}N_6O_4 \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:67.73 H:5.85 N:13.54

実測値 (%) C:67.47 H:5.66 N:13.48

実施例 5 と同様にして実施例 1 5 2 の化合物を合成した。

5 実施例 1 5 2

N-メチル-N- {[5- {4- [(1, 5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル]カルボニル} - (S)-フェニルアラニンメチルエステル

10 元素分析値 ($C_{38}H_{40}N_6O_4 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:69.81 H:6.32 N:12.85

実測値 (%) C:69.64 H:6.18 N:12.87

実施例 3 と同様にして得られた化合物をアルカリ加水分解し実施例 1 5 3 の化合物を合成した。

15 実施例 1 5 3

4- {3- [3- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル) -3-オキソプロペニル]-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル} 安息香酸塩酸塩

元素分析値 ($C_{29}H_{27}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

20 計算値 (%) C:64.14 H:5.38 N:7.74

実測値 (%) C:64.37 H:5.11 N:7.76

実施例 3 と同様にして実施例 1 5 4 の化合物を合成した。

実施例 1 5 4

[6, 7-ジメトキシ-2- { (2E) -3- [1-メチル-2- (4-フルオロフェニル) -1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]酢酸メチルエステル塩酸塩

元素分析値 ($C_{32}H_{32}FN_3O_5 \cdot HCl \cdot 1.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:62.24 H:5.81 N:6.80

実測値 (%) C:62.33 H:5.91 N:6.99

実施例 3 と同様にして得られた化合物をアルカリ加水分解し実施例 1 5 5 の化合物を合成した。

実施例 1 5 5

6 [6, 7-ジメトキシ-2-{(2E)-3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]酢酸

元素分析値 (C₃₀H₂₈FN₃O₅・0.7H₂Oとして)

10 計算値 (%) C:66.46 H:5.47 N:7.75

実測値 (%) C:66.53 H:5.58 N:7.53

下記の試験例 1 及び 2 において比較対照化合物として、国際公開 W000/44743号に TGF-β 拮抗作用を有する旨が記載されている 1-(1, 5-ジメチル-2-フェニルインドール-3-イルカルボ
15 ニル)-4-(2-ピリジル)ピペラジン塩酸塩(以下、化合物 A という。)を用いた。

試験例 1

TGF-β 誘発コラーゲン産生抑制作用 (TGF-β 拮抗作用)

コラーゲン産生の指標として [³H] prolineの取り込み量を測定した。

20 96マイクロプレートを用いて、ヒト正常皮膚由来線維芽細胞 (NHDF、10⁴ / ウェル)、又はヒト胎児由来肺線維芽細胞 (TIG-3、10⁴ / ウェル)を10%ウシ胎児血清(FCS)含有ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)培地中で1日培養した。培養上清を取り除き、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)含有DMEM培地で1回洗浄後、0.1%ウシ血清アルブミン含有
25 DMEM培地で1日培養した。次いで、被験薬物を各濃度(1、3、10 μM)添加して2時間培養した後、TGF-β 1(3ng/ml)および [³H] proline(18.5 kBq / ウェル)を添加して更に1日培養した。

培養上清を取り除き、リン酸バッファー (PBS) で2回洗浄後、0.3M NaOH、1% ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) で細胞を溶解し、トリクロ

ロ酢酸 (TCA) で蛋白質画分を沈殿させた。沈殿物をグラスフィルター (GF/B) により濾過および洗浄後、グラスフィルター上の [^3H] proline 量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。細胞数を細胞増殖測定キット (XTT、Roche) で測定し、 [^3H] proline 取り込み量を細胞数で補正した。抑制率は、無刺激時と TGF- β 1 刺激時の [^3H] proline 取り込み量の差を 100% として算出した。

NHDF を用いた結果を表 1 に示し、TIG-3 を用いた結果を表 2 に示す。

表 1. TGF- β 誘発コラーゲン産生抑制作用 (NHDF 細胞)

被験薬物	TGF- β 誘発コラーゲン合成抑制作用 (%) inhibition)		
	1 μM	3 μM	10 μM
化合物 A	8	9	30
実施例 2	23	61	79
実施例 30	41	94	148
実施例 121	—	39	54
実施例 31	—	—	74
実施例 5	40	43	88
実施例 27	25	35	42
実施例 97	37	69	—
実施例 98	47	92	—
実施例 3	65	105	143
実施例 28	31	40	92
実施例 4	41	70	138
実施例 29	64	72	123
実施例 109	50	76	135
実施例 110	—	66	143
実施例 111	—	82	168
実施例 112	—	73	143
実施例 113	—	88	148
実施例 114	—	94	165
実施例 115	—	84	155

表 1 の 続 き

実施例 1 1 6	—	76	168
実施例 1 1 7	—	82	140
実施例 1 1 8	—	81	147
実施例 1 1 9	—	75	153
実施例 1 2 2	20	57	—
実施例 1 2 3	55	125	—
実施例 1 2 4	21	108	—
実施例 1 2 5	52	91	—
実施例 1 2 6	29	86	—
実施例 1 2 7	72	78	—
実施例 1 2 8	61	76	—
実施例 1 2 9	75	73	—
実施例 1 3 0	92	157	—
実施例 1 3 1	96	141	—
実施例 1 3 2	67	122	—
実施例 1 3 3	57	104	—
実施例 1 3 4	90	111	—
実施例 1 3 5	78	110	—
実施例 1 3 6	66	111	—
実施例 1 3 7	38	72	—
実施例 1 3 8	65	53	—
実施例 1 3 9	37	54	—
実施例 1 4 0	140	171	—
実施例 1 4 1	111	114	—
実施例 1 4 2	65	130	—
実施例 1 4 3	42	104	—
実施例 1 4 4	78	85	—
実施例 1 4 5	55	64	—
実施例 1 4 6	43	60	—
実施例 1 4 7	29	59	—
実施例 1 4 8	29	53	—

表 2. TGF- β 誘発コラーゲン産生抑制作用 (TIG-3 細胞)

被験薬物	TGF- β 誘発コラーゲン合成抑制作用 (% inhibition)	
	3 μ M	10 μ M
化合物 A	28	63
実施例 2	74	117
実施例 9	42	71
実施例 3 1	36	90
実施例 1	21	56
実施例 7 6	78	101
実施例 8 0	105	149
実施例 1 5	82	140
実施例 3 2	62	117
実施例 6 0	70	133

上記表 1 及び表 2 に示す結果より、本発明に係る化合物が優れた TGF- β 拮抗作用を有することが明白である。

5 試験例 2

ラット血漿中の化合物濃度測定

ラットに被験薬物をメチルセルローズに溶解もしくは懸濁し、経口投与 (10mg/kg) した後、各時間 (0.25 時間、1 時間、4 時間) の血液を採取した。各化合物の血漿中濃度を HPLC により測定した。

10 結果を表 3 に示す。

表 3 . ラット血漿中の化合物濃度

被験薬物	濃度 (ng / ml)		
	0.25時間後	1時間後	4時間後
化合物 A	0～69	55～120	5～18
実施例 1 2 1	3900～5800	2100～5800	310～580
実施例 2 6	230～800	130～300	0～92
実施例 9	1300～3900	720～2200	350～530
実施例 1 2 0	6400～10000	3200～5700	2500～3100
実施例 3 1	320～370	320～640	420～650
実施例 1	2300～29000	1300～7300	750～940
実施例 5	1400～2300	520～720	87～160
実施例 2 7	2400～4100	1500～1900	N.D.
実施例 3	120～660	370～640	260～310
実施例 2 8	71～170	400～550	320～460
実施例 4	390～500	490～590	180～290
実施例 1 0 4	14～19	44～71	25～32
実施例 2 9	330～940	280～1100	170～710

N.D. ; not determined

上記表 3 に示す結果より本発明に係る化合物の血中濃度が、化合物
 5 A の血中濃度に比して、はるかに高いことが明かである。

試験例 3

急性毒性試験

マウスに、被験薬物の懸濁液を 1000 mg/kg の投与量で経口投与し、
 一週間後まで一般症状観察を行った。被験薬物として、実施例 1、9、3 1、
 10 1 2 0、1 2 1 の化合物をそれぞれ投与した。

その結果、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

製剤例 1

錠剤（内服錠）

処方 1 錠 80mg 中

15 実施例 3 の化合物

5.0mg

トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

5 この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

錠剤（内服錠）

処方 1 錠80mg 中

	実施例 5 の化合物	5.0mg
10	トウモロコシ澱粉	46.6mg
	結晶セルロース	24.0mg
	メチルセルロース	4.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

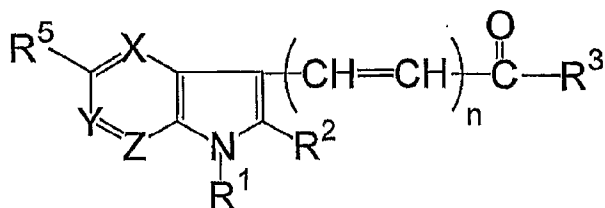
この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

15 産業上の利用可能性

以上に示したように、本発明化合物は、優れた TGF- β 拮抗作用を有し、毒性は低く安全な化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、TGF- β 拮抗剤として有用である。

請求の範囲

1. 次の式〔1〕で表される化合物であって、次の（A）、（B）又は（C）の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその薬学的に許容



〔1〕

される塩。

5 （A）

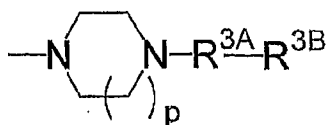
n は、0を表す。

X は、 C R^4 又は N を表し、 Y は、 C R^6 又は N を表し、 Z は、 C R^7 又は N を表す。

R^1 、 R^2 は、同一又は異なって、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒ
 10 ドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシ
 ル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す（かかる
 アリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、
 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83}
 は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコ
 15 キシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキ
 シ、アルコキシカルボニル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^{81} 、
 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ
 又はエチレンジオキシを表す。）。

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒド
 20 ロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキ
 ルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロ
 を表す。又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、隣接する2個の基が一緒にな
 って、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R^3 は、次の式〔2〕で表される基を表す。

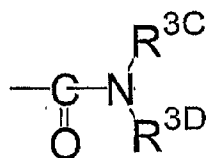


〔2〕

p は、1 又は 2 を表す。

R^{3A} は、ピリジン、ピラジン、ピリダジン又はピリミジンの 2 価の基を表す。

5 R^{3B} は、テトラゾリル [かかるテトラゾリルは、アルキル (かかるアルキルは、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ又はシクロアルキルで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。] 又は次の式〔3〕



〔3〕

で表される基を表す。

R^{3C}、R^{3D} は、同一又は異なって、次の (1) ~ (4) の基のいずれかを表す。

10 (1) 水素、

(2) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル又はアリールで置換されていてもよい。)、

(3) アルキル [かかるアルキルは、1 ~ 5 個の同一又は異なる、(i) 飽和のヘテロ環基 (かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。)、(i i) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、1 ~ 3 個の同一又は異なる、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。)、(i i i) ヒドロキシ、(i v) アルコキシ、(v) アリール (かかるアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。)、(v i) アリールオキシ (かかるアリールオキシの

15

20

アリール部分は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアルコキシアルキルで置換されていてもよい。）、(v i i) アルキルアミノ、(v i i i) ジアルキルアミノ、(i x) カルボキシ、(x) アルコキシカルボニル、又は、(x i) ハロゲン、で置換されていてもよい。]

- 5 (4) 芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又はアリールで置換されていてもよい。）。

又は、 R^{8C} 、 R^{8D} は、隣接するNと一緒にあって、環状アミノ（かかる環状アミノは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシ、アリール又はアリールアルキルで置換されていてもよい。）を表す。

但し、 R^{8C} が水素であって、 R^{8D} が水素又は無置換アルキルの場合を除く。

(B)

- 15 n は、0を表す。

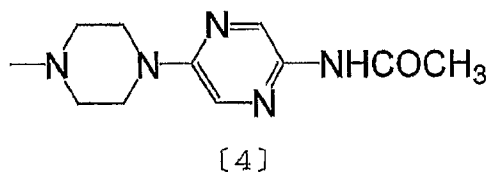
X は、 CR^4 又はNを表し、Y は、 CR^6 又はNを表し、Z は、 CR^7 又はNを表す。

R^1 、 R^2 は、同一又は異なって、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す（かかるアリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基と一緒にあって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。）。)

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なって、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキ

ルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R^8 は、次の式〔4〕で表される基を表す。



5 (C)

n は1を表す。

X は、 CR^4 又は N を表し、 Y は、 CR^6 又は N を表し、 Z は、 CR^7 又は N を表す。

10 R^1 、 R^2 は、同一又は異なつて、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、カルボキシアルキル、アシル、アリール、芳香族複素環基又はアリールアルキルを表す（かかるアリール、芳香族複素環基及びアリールアルキルのアリール部分は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なつて、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シアノ、
15 アルコキシカルボニル、カルボキシ又はニトロを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。）。)

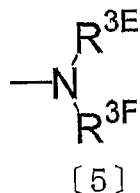
20 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一又は異なつて、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、シアノ又はニトロを表す。又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを表す。

R^8 は、次の(1)又は(2)の基を表す。

25 (1) 環状アミノ [かかる環状アミノは、同一又は異なる炭素原子上において、 R^{91} 、 R^{92} 又は R^{93} で置換されていてもよく、また、ベ

ンゼン環が縮合していてもよい。R^{9 1}、R^{9 2}、R^{9 3}は、同一又は異な
 5 なって、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、
 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシ、
 カルボキシアルキル、アシル、2-ヒドロキシベンズイミダゾール、
 アリール（かかるアリールは、アルキル又はアルコキシで置換されて
 10 いてもよい。）若しくは芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、
 アルキル、ヒドロキシ、オキソ又はアルコキシで置換されていてもよ
 い。）を表すか、又は、同一炭素上の2個の基が一緒になって、-C
 O N H C H₂ N (P h) -を表す（P hは、フェニルを表す。）。環状
 15 アミノに縮合しているベンゼン環は、R^{9 4}又はR^{9 5}で置換されてい
 てもよい。R^{9 4}、R^{9 5}は、同一又は異なっていて、アルキル、アルコキシ、
 ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルア
 ミノ、アルキルスルホニルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、モ
 ノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、カルボ
 20 キシ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、モノアルキルアミノ
 スルホニル、ジアルキルアミノスルホニル又はニトロを表す。又は、
 R^{9 4}、R^{9 5}は、隣接する2個の基が一緒になってメチレンジオキシ又
 はエチレンジオキシを表す。】、

（2）次の式〔5〕で表される基。



20 R^{3 E}、R^{3 F}は、同一又は異なっていて、次の（i）～（v）の基のい
 ずれかを表す。

（i）水素、

（ii）アルキル {かかるアルキルは、1～3個の同一又は異なる、

（a）ヒドロキシ、（b）アリール（かかるアリールは、1～3個の

25 同一又は異なる、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、

ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。）、（c）カルボキシ、（d）飽和のヘテロ環基〔かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル又はアリールアルキル（かかるアリールアルキルのアリール部分は、アルキル、アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。〕、又は、（e）芳香族複素環基（かかる芳香族複素環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）、

（i i i）アリール（かかるアリールは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。）、

（i v）シクロアルキル（かかるシクロアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はヒドロキシで置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい。）、

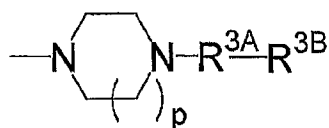
（v）飽和のヘテロ環基（かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロで置換されていてもよい。）。

2. （A）の場合であって、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アリール又は芳香族複素環基（かかるアリール、芳香族複素環基は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。）であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素、ハロゲン若しくはアルキルを表すか、又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシである、請求項1記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

3. （C）の場合であって、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アリール又は芳香族複素環基（かかるアリール、芳香族複素環基は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されてい

てもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル又はカルボキシを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシを表す。)であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素、ハロゲン、アルキル若しくはアルコキシを表すか、又は、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシである、請求項1記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

4. (A)の場合であって、 R^3 が、次の式〔2〕で表される基である、請求項1又は2記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

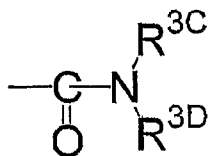


〔2〕

p は、1を表す。

R^{3A} は、ピリジン又はピラジンの2価の基を表す。

R^{3B} は、テトラゾリル〔かかるテトラゾリルは、アルキル（かかるアルキルは、ヒドロキシ、ジアルキルアミノ又はシクロアルキルで置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。〕又は次の式〔3〕で表される基を表す。



〔3〕

R^{3C} 、 R^{3D} は、同一又は異なって、次の(1)～(4)の基のいずれかを表す。

(1) 水素、

(2) シクロアルキル（かかるシクロアルキルは、ヒドロキシ又はア

ルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、

(3) アルキル [かかるアルキルは、1～5個の同一又は異なる、(i) 飽和のヘテロ環基 (かかる飽和のヘテロ環は、アルキルで置換されていてもよい。)、(ii) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、
5 1～3個の同一又は異なる、アルキル又はアミノで置換されていてもよい。)、(iii) ヒドロキシ、(iv) アルコキシ、(v) アリール (かかるアリールは、アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されていてもよい。)、(vi) アリールオキシ、(vii) ジアルキルアミノ、(viii) カルボキシ、(ix) アルコキシカルボ
10 ニル、(x) ハロゲン、で置換されていてもよい。]

(4) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、アルコキシカルボニルアルキルで置換されていてもよい。)

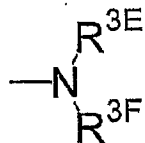
又は、 R^{3C} 、 R^{3D} は、隣接するNと一緒にあって、環状アミノ (かかる環状アミノは、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル又はヒドロ
15 キシで置換されていてもよい。) を表す。

5. (C) の場合であって、 R^8 が、次の(1)又は(2)の基である、請求項1又は3記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(1) 環状アミノ [かかる環状アミノは、同一又は異なる炭素原子上において、 R^{91} 、 R^{92} 又は R^{93} で置換されていてもよく、また、ベン
20 ンゼン環が縮合していてもよい。 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} は、同一又は異なって、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アシル、2-ヒドロキシベンズイミダゾール、アリール (かかるアリールは、アルコキシで置換されていてもよい。) 若しくは芳香族複素環基を表すか、又は、同一
25 炭素上の2個の基と一緒にあって、 $-\text{CONHCH}_2\text{N(Ph)}-$ を表す (Phは、フェニルを表す。)。環状アミノに縮合しているベンゼン環は、 R^{94} 又は R^{95} で置換されていてもよい。 R^{94} 、 R^{95} は、同一又は異なって、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、シアノ、ジアルキルアミノスルホニル

又はニトロを表す。又は、 R^{94} 、 R^{95} は、隣接する2個の基が一緒になってメチレンジオキシを表す。】、

(2) 次の式〔5〕で表される基。



〔5〕

R^{3E} 、 R^{3F} は、同一又は異なって、次の(i)～(v)の基のいずれかを表す。

(i) 水素、

(ii) アルキル {かかるアルキルは、1～3個の同一又は異なる、

(a) ヒドロキシ、(b) アリール (かかるアリールは、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ

又はハロゲンで置換されていてもよい。)、(c) カルボキシ、(d) 飽和のヘテロ環基 [かかる飽和のヘテロ環基は、アリールアルキル (かかるアリールアルキルのアリール部分は、ハロゲンで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。]、又は、(e) 芳香族複素環

基 (かかる芳香族複素環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよい。) で置換されていてもよい。}、

(iii) アリール (かかるアリールは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよい。)、

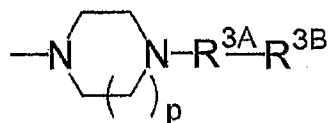
(iv) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はヒドロキシで置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい。)、

(v) 飽和のヘテロ環基 (かかる飽和のヘテロ環基は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよい。))。

6. (A) の場合であって、X が、 CR^4 であり、Y が、 CR^6 であり、Z が、 CR^7 であり、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、アルキル又はアリールであり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素、ハロゲン又はアルキルである、請求項 1、2 又は 4 記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

7. (C) の場合であって、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アリール又は芳香族複素環基（かかるアリール、芳香族複素環基は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はカルボキシを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する 2 個の基が一緒になって、メチレンジオキシを表す。）であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素又はアルキルである、請求項 1、3 又は 5 記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

8. (A) の場合であって、 R^3 が、次の式〔2〕で表される基である、請求項 1、2、4 又は 6 記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

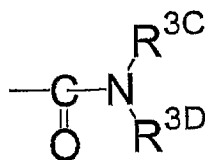


〔2〕

p は、1 を表す。

R^{3A} は、ピラジンの 2 価の基を表す。

R^{3B} は、次の式〔3〕で表される基を表す。



〔3〕

R^{3C} 、 R^{3D} は、同一又は異なって、次の (1) ~ (3) の基のいずれ

れかを表す。

(1) 水素、

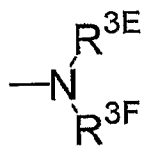
(2) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、

5 (3) アルキル [かかるアルキルは、1～5個の同一又は異なる、(i) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキルで置換されていてもよい。)、(ii) アリール (かかるアリールは、ヒドロキシで置換されていてもよい。)、(iii) カルボキシ、又は、(iv) アルコキシカルボニル、で置換されてい
10 てもよい。]

9. (C) の場合であって、 R^3 が、次の (1) 又は (2) の基である、請求項 1、3、5 又は 7 記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(1) 環状アミノ [かかる環状アミノは、同一又は異なる炭素原子上
15 において、 R^{91} 、 R^{92} 又は R^{93} で置換されていてもよく、また、ベンゼン環が縮合していてもよい。 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} は、同一又は異なって、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アシル又はアリールを表す。環状アミノに縮合しているベンゼン環は、 R^{94} 又は R^{95} で置換されていてもよい。 R^{94} 、 R^{95} は、同一又は異なっ
20 て、アルコキシを表す。]

(2) 次の式 [5] で表される基。



[5]

R^{3E} 、 R^{3F} は、同一又は異なって、次の (i) ～ (iv) の基のいずれかを表す。

(i) 水素、

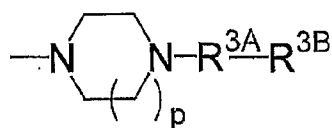
25 (ii) アルキル (かかるアルキルは、1～3個の同一又は異なる、

カルボキシ又は芳香族複素環基で置換されていてもよい。）、

(i i i) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、

(i v) 飽和のヘテロ環基 (かかる飽和のヘテロ環基は、アルキルで置換されていてもよい。）。
5

10. (A) の場合であって、Xが、 CR^4 であり、Yが、 CR^6 であり、Zが、 CR^7 であり、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、アルキル又はアリールであり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素、ハロゲン又はアルキルであり、 R^3 が、次の式〔2〕で表される基である、請求項1、2、4、6又は8記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。
10

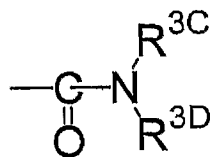


〔2〕

p は、1を表す。

R^{3A} は、ピラジンの2価の基を表す。

R^{3B} は、次の式〔3〕で表される基を表す。



〔3〕

15 R^{3C} 、 R^{3D} は、同一又は異なって、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1) 水素、

(2) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、

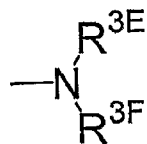
20 (3) アルキル [かかるアルキルは、1～5個の同一又は異なる、(i) 芳香族複素環基 (かかる芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる

る、アルキルで置換されていてもよい。）、（i i）アリアル（かかるアリアルは、ヒドロキシで置換されていてもよい。）、（i i i）カルボキシ、又は、（i v）アルコキシカルボニル、で置換されていてもよい。】。

- 5 1 1. (C) の場合であって、 R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、水素、アルキル、アルコキシアルキル、アリアル又は芳香族複素環基（かかるアリアル、芳香族複素環基は、 R^{81} 、 R^{82} 又は R^{83} で置換されていてもよい。 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、同一又は異なって、ハロゲン、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はカルボキシを表す。又は、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} は、隣接する2個の基が一緒になって、メチレンジオキシを表す。）であり、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、同一又は異なって、水素又はアルキルであり、 R^3 が、次の（1）又は（2）の基である、請求項1、3、5、7又は9記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

- 15 （1）環状アミノ [かかる環状アミノは、同一又は異なる炭素原子上において、 R^{91} 、 R^{92} 又は R^{93} で置換されていてもよく、また、ベンゼン環が縮合していてもよい。 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} は、同一又は異なって、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アシル又はアリアルを表す。環状アミノに縮合しているベンゼン環は、 R^{94} 又は R^{95} で置換されていてもよい。 R^{94} 、 R^{95} は、同一又は異なって、アルコキシを表す。】、

（2）次の式〔5〕で表される基。



〔5〕

R^{3E} 、 R^{3F} は、同一又は異なって、次の（i）～（i v）の基のいずれかを表す。

- 25 （i）水素、

(i i) アルキル (かかるアルキルは、1～3個の同一又は異なる、カルボキシ又は芳香族複素環基で置換されていてもよい。)、

(i i i) シクロアルキル (かかるシクロアルキルは、アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、

5 (i v) 飽和のヘテロ環基 (かかる飽和のヘテロ環基は、アルキルで置換されていてもよい。)。

12、次の(1)～(36)の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1～11記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

10 (1) 5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドル - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } - N - [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル] ピラジン - 2 - カルボキサミド、

(2) 2 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、

(3) (2 E) - N - メチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド、

20 (4) 2 - [(2 E) - 3 - (1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、

(5) { 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) プロパー 2 - エノイル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - イル } 酢酸、

(6) N - ベンジル - N - [(5 - { 4 - [(1 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - インドル - 3 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ酢酸エチルエステル、

(7) 2- {N-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]アミノ}-1-シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、

(8) 2- {N-[(5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル、

(9) 2-[(2E)-3-(5-メチル-6-フェニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-7-イル)プロパー-2-エノイル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

(10) 2- {N-[(5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-シクロペンタンカルボン酸エチルエステル、

(11) 2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

(12) 2- { (2E)-3-[1-メチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]プロパー-2-エノイル } -6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

(13) N-メチル-N-[(5-{4-[(1,5-ジメチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン-2-イル)カルボニル]-(S)-フェニルアラニン、

(14) {6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパー-2-エノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}酢酸メチルエステル、

(15) {6, 7-ジメトキシ-2-[(2E) -3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル} 酢酸、

5 (16) 2-{ (2E) -3-[1-メチル-2-(4-ピリジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] プロパー-2-エノイル}-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(17) 2-[(2E) -3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(18) N-[(2E) -3-(1-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-N-[2-(2-チエニル) エチル] アミノ酢酸、

15 (19) 6, 7-ジメトキシ-2-[(2E) -3-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(20) 2-[(2E) -3-(1-メトキシメチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) プロパー-2-エノイル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(21) 2-{ (2E) -3-[1-メチル-2-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル] プロパー-2-エノイル}-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

(22) 4-アセチル-1-{ (2E) -3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボメトキシフェニル)-1H-インドール-3-イル] プロパー-2-エノイル}-4-フェニルピペリジン、

(23) 2-{ (2E) -3-[1,5-ジメチル-2-(4-カルボ

メトキシフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル]プロパー 2 - エノ
イル} - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノ
リン、

(24) (2E) - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 -
5 イル) - 3 - [1, 5 - ジメチル - 2 - (4 - カルボメトキシフェニル)
- 1 H - インドール - 3 - イル]アクリルアミド、

(25) 5 - {4 - [(5 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H
- インドール - 3 - イル) カルボニル]ピペラジン - 1 - イル} - N -
[2 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル]ピラジ
10 ジン - 2 - カルボキサミド、

(26) 5 - {4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - イン
ドール - 3 - イル) カルボニル]ピペラジン - 1 - イル} - N - [2 -
(4 - ヒドロキシフェニル) エチル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

(27) 4 - {3 - [3 - (4 - アセチル - 4 - フェニルピペリジン -
15 1 - イル) - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] - 1, 5 - ジメチル - 1 H
- インドール - 2 - イル} 安息香酸、

(28) 5 - {4 - [(5 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1
H - インドール - 3 - イル) カルボニル]ピペラジン - 1 - イル} - N
- [2 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) エチル]ピラ
20 ジン - 2 - カルボキサミド、

(29) 5 - {4 - [(1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 1 H - ピロ
ロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) カルボニル]ピペラジン - 1 - イ
ル} - N - [2 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) エチ
ル]ピラジン - 2 - カルボキサミド、

(30) 2 - {(2E) - 3 - [1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレン
25 ジオキシフェニル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]
プロパー 2 - エノイル} - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロイソキノリン塩酸塩

(31) 5 - {4 - [(5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H

ーインドールー3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-N-[2-(4-メチルー1,3-チアゾールー5-イル)エチル]ピラジ
ン-2-カルボキサミド二塩酸塩

(32) N-{[5-{4-[(1,5-ジメチルー2-フェニルー1
5 H-インドールー3-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラ
ジン-2-イル]カルボニル}- (S)-フェニルアラニン

(33) N-メチルーN-{[5-{4-[(1,5-ジメチルー2-
フェニルー1 H-インドールー3-イル)カルボニル]ピペラジン-1
-イル}ピラジン-2-イル]カルボニル}- (S)-フェニルアラニ
10 Nメチルエステル

(34) 4-{3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テ
トラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-オキソプロペニル]-1
-メチルー1 H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}安息香酸
塩酸塩

(35) [6,7-ジメトキシ-2-{(2E)-3-[1-メチルー
15 2-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
-3-イル]プロパー2-エノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロ
イソキノリン-1-イル]酢酸メチルエステル塩酸塩

(36) [6,7-ジメトキシ-2-{(2E)-3-[1-メチルー
20 2-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
-3-イル]プロパー2-エノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロ
イソキノリン-1-イル]酢酸

13. 請求項1~12記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容され
る塩を有効成分とする医薬組成物。

25 14. 請求項1~12記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容され
る塩を有効成分とするTGF- β 拮抗剤。

15. 請求項1~12記載のアミド誘導体又はその薬学的に許容され
る塩を有効成分とする肺線維症、硬皮症、強皮症、腎炎の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D209/18, 209/42, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/04, 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, C07D417/14, 471/04, A61K31/404, 31/437, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D209/18, 209/42, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/04, 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, C07D417/14, 471/04, A61K31/404, 31/437, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/44743 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 03 August, 2000 (03.08.00), & EP 1156045 A1	1-15
X	WO 98/06699 A1 (Smithkline Beecham PLC), 19 February, 1998 (19.02.98), & AU 9742046 A & EP 922035 A1 & JP 2000-517301 A & ZA 9707191 A & US 6143762 A	1, 3, 5, 7, 11, 13
X	GB 2304421 A (EASTMAN KODAK COM.), 19 March, 1997 (19.03.97), & US 5681689 A	1, 3, 5, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 January, 2003 (08.01.03)

Date of mailing of the international search report

21 January, 2003 (21.01.03)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11232

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-17419 A (TUMURA AND CO.), 26 January, 1993 (26.01.93), (Family: none)	1, 3, 5, 7, 13
X	J.Med.Chem., (2000), 43(9), p.1878-85	1, 3, 5, 7, 11, 13
X	Chemical Abstracts, Vol.130, Abs.No.78493 & J.Natural products, (1998), 61(12), p.1560-3	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, Vol.129, Abs.No.213674 & J.Chromatography B: Biomedical Science and Appli- cations, (1998), 712(1&2), p.51-8	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	J.Med.Chem., (1993), 36(20), p.2908-20	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13
X	Biochemical J., (1990), 270(3), p.327-37, RN=130733-24-3	1, 3, 5, 7
X	Chemical Pharm.Bull., (1988), 36(11), p.4426-34	1, 3, 5, 7, 13
X	Chemical Abstracts, Vol.91, Abs.No.56757 & Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, (1979), 13(5), p.p.67-72	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13-15
X	Arzneimittel-Forschung, (1977), 27(8), p.1546-7	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, Vol.67, Abs.No.53974, RN=14960-68-0, 14960-69-1, 14960-70-4	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, Vol.64, Abs.No.16221f-h	1, 3, 5, 7
X	Chemical Abstracts, Vol.63, Abs.No.3244d-f, RN=2757-08-6	1, 3, 5, 7, 9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11232

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/506, 31/5377, 31/541, A61P43/00, 11/00, 13/12, 17/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/506, 31/5377, 31/541, A61P43/00, 11/00, 13/12, 17/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/18, 209/42, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/04, 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, C07D417/14, 471/04, A61K31/404, 31/437, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, 31/541, A61P43/00, 11/00, 13/12, 17/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/18, 209/42, 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/04, 405/12, 405/14, 409/14, 413/14, C07D417/14, 471/04, A61K31/404, 31/437, 31/454, 31/4725, 31/496, 31/497, 31/506, 31/5377, 31/541, A61P43/00, 11/00, 13/12, 17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/44743 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) 2000.08.03 & EP 1156045 A1	1-15
X	WO 98/06699 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 1998.02.19 & AU 9742046 A & EP 922035 A1 & JP 2000-517301 A & ZA 9707191 A & US 6143762 A	1, 3, 5, 7, 11, 13
X	GB 2304421 A (EASTMAN KODAK COM.) 1997.03.19 & US 5681689 A	1, 3, 5, 7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.01.03

国際調査報告の発送日

21.01.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 5-17419 A(TUMURA AND CO.) 1993.01.26 (ファミリーなし)	1, 3, 5, 7, 13
X	J. Med. Chem., (2000), 43(9) , p. 1878-85	1, 3, 5, 7, 11, 13
X	Chemical Abstracts, vol. 130, abs. no. 78493 & J. Natural products, (1998), 61(12), p. 1560-3	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, vol. 129, abs. no. 213674 & J. Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, (1998), 712(1&2), p. 51-8	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	J. Med. Chem., (1993), 36(20), p. 2908-20	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13
X	Biochemical J., (1990), 270(3), p. 327-37 RN=130733-24-3	1, 3, 5, 7
X	Chemical Pharm. Bull., (1988), 36(11), p. 4426-34	1, 3, 5, 7, 13
X	Chemical Abstracts, vol. 91, abs. no. 56757 & Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, (1979), 13(5), p. p. 67-72	1, 3, 5, 7, 9, 11, 13-15
X	Arzneimittel-Forschung, (1977), 27(8), p. 1546-7	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, vol. 67, abs. no. 53974, RN=14960-68-0, 14960-6-9-1; 14960-70-4	1, 3, 5, 7, 9, 11
X	Chemical Abstracts, vol. 64, abs. no. 16221f-h	1, 3, 5, 7
X	Chemical Abstracts, vol. 63, abs. no. 3244d-f, RN=2757-08-6	1, 3, 5, 7, 9, 11